

**HIZENTRA® 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée**  
**Mentions Légales Complètes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :** HIZENTRA® 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Immunoglobuline humaine normale (IgSC). 1 ml contient 200 mg d'immunoglobuline humaine normale (pureté de l'IgG au moins égale à 98 %). Chaque flacon de 5 ml, 10 ml, 20 ml, 50 ml de solution contient respectivement 1 g, 2 g, 4 g, 10 g d'immunoglobulines humaines normales. Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs moyennes) : IgG1 : 62-74 %, IgG2 : 22-34 %, IgG3 : 2-5 %, IgG4 : 1-3 %. La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml. Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains. Excipients à effet notoire : HIZENTRA® contient approximativement 250 mmol/l (limites : 210 à 290) de L-proline. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable sous-cutanée. La solution est claire et jaune pâle ou brun clair. HIZENTRA® a une osmolalité d'environ 380 mOsmol/kg.

**4. DONNÉES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques :** Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : - Déficiences immunitaires primitives avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4) - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM) - Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) : - HIZENTRA® est indiqué pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV.

**4.2. Posologie et mode d'administration :** La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication. Le traitement doit être initié et surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires/PIDC par des IgSC. • **Posologie : Adultes et enfants (0 à 18 ans) :** *Traitement de substitution* : Le produit doit être administré par voie sous-cutanée. En traitement de substitution, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif. La posologie doit permettre d'obtenir un taux minimal d'IgG (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 5 à 6 g/l et être dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel. Chaque dose peut nécessiter d'être injectée sur différents sites. Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient. Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés. *Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de PIDC* : Le traitement par HIZENTRA® est instauré 1 semaine après la dernière perfusion d'IgIV. La dose sous-cutanée recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel par semaine. La dose sous-cutanée initiale peut être équivalente à la précédente dose d'IgIV (calculée en dose hebdomadaire). Par exemple, une dose de 1 g/kg d'IgIV administrée toutes les 3 semaines équivaldrait à une dose hebdomadaire de 0,33 g/kg d'HIZENTRA®. La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, doubler la dose hebdomadaire d'HIZENTRA®. La dose devrait nécessiter d'être adaptée pour obtenir la réponse clinique désirée. La réponse clinique individuelle du patient devra être la principale considération dans l'ajustement de la dose. En cas de détérioration clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée de 0,4 g/kg par semaine. Le traitement d'entretien par HIZENTRA® dans la PIDC n'a pas été étudié pour une période de plus de 6 mois. Une durée de traitement au-delà de 6 mois sera à personnaliser en fonction de la réponse du patient et d'un besoin démontré de poursuivre le traitement. L'efficacité d'HIZENTRA® par rapport au placebo a été démontrée après traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV). On ne dispose pas de données comparatives directes sur HIZENTRA® par rapport aux IgIV. Se reporter aussi à la rubrique 5.1. **Population pédiatrique** : La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle chez les adultes puisque pour chaque indication, la posologie donnée est fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des indications du traitement de substitution. HIZENTRA® a été évalué chez 42 sujets en pédiatrie (21 enfants [âgés de 2 à 12 ans] et 21 adolescents [âgés de 12 à 18 ans]) atteints de déficit immunitaire primitif (DIP). Aucune exigence relative à la dose pédiatrique n'a été nécessaire pour d'atteindre les taux sériques d'IgG souhaités. HIZENTRA® n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de PIDC. **Population âgée** : La dose étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la dose pour la population âgée n'est pas différente de celle chez les sujets âgés de 18 à 65 ans. • **Mode d'administration** : Par voie sous-cutanée uniquement. La perfusion sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être initiée et surveillée par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement à domicile. Des dispositifs de perfusion appropriés à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines peuvent être utilisés. Le patient ou le soignant doivent être formés à l'utilisation des dispositifs de perfusion, à la tenue du carnet de traitement, à la reconnaissance et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves. HIZENTRA® peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras, et/ou la face latérale de la hanche. Débit de perfusion : Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins du patient et ne doit pas dépasser 20 ml/heure/site. S'il est bien toléré (voir rubrique 4.4), le débit de perfusion peut ensuite être augmenté progressivement jusqu'à 35 ml/heure/site pendant les 2 injections suivantes. Par la suite, le débit de perfusion peut être encore augmenté selon la tolérance du patient. Plus d'un dispositif de perfusion peut être utilisé simultanément. La quantité de produit injecté dans un site particulier peut varier. Chez les nourrissons et les enfants, le site d'injection peut être changé tous les 5-15 ml. Chez les adultes, des doses jusqu'à 50 ml peuvent être administrées. Il n'y a pas de nombre limité de sites d'injection. Les sites d'injection doivent être espacés au minimum de 5 cm.

**4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en section 6.1 (voir rubrique 4.4). Patients atteints d'hyperprolémie de type I ou II. HIZENTRA® ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** HIZENTRA® doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. L'administration accidentelle de HIZENTRA® dans un vaisseau sanguin peut entraîner un choc. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être respecté. Les patients doivent être étroitement suivis et surveillés à la recherche d'un éventuel effet indésirable au cours de la perfusion. Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou lorsque le traitement a été suspendu pendant plus de huit semaines. Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que les patients : - ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter lentement le produit (voir rubrique 4.2) ; - sont étroitement surveillés à la recherche de tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion. Plus particulièrement, afin de détecter des réactions indésirables potentielles, les patients naifs de traitement à l'immunoglobuline humaine normale, les patients préalablement traités par un autre produit ou, après un long intervalle depuis la précédente perfusion doivent être surveillés au cours de la première perfusion et pendant l'heure qui suit. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration. Toute suspicion de réaction allergique ou anaphylactique exige un arrêt immédiat de l'injection. En cas d'état de choc, le traitement médical adapté doit être administré. **Hypersensibilité** : Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par HIZENTRA® uniquement sous étroite surveillance médicale. Rarement, l'immunoglobuline humaine normale peut entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur avec l'immunoglobuline humaine normale. **Thromboembolie** : Des événements thromboemboliques artériels et veineux, incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation des immunoglobulines. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (par exemple âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients avec troubles de la coagulation

héréditaires ou acquis, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients sévèrement hypovolémiques, patients atteints de maladies augmentant la viscosité du sang). Il convient d'indiquer aux patients quels sont les premiers symptômes des événements thromboemboliques, y compris essoufflement, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques centraux et douleur thoracique, et de leur conseiller de contacter leur médecin dès qu'apparaissent ces symptômes. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant d'utiliser des immunoglobulines.

**Syndrome de méningite aseptique (SMA) :** Des cas de SMA ont été rapportés lors de l'utilisation des IgIV ou des IgSC. Généralement, le syndrome commence à se manifester plusieurs heures à 2 jours après le traitement par immunoglobuline. Le SMA se caractérise par les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement. Les patients présentant des signes et symptômes du SMA doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi, incluant des examens du LCR, afin d'écarter toute autre cause d'une méningite. L'interruption du traitement par immunoglobuline peut résulter en la rémission du SMA en l'espace de quelques jours et sans laisser de séquelles.

**Information sur la prévention du risque de transmission d'agents infectieux :** Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes. Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que les virus non enveloppés VHA et parvovirus B19. L'expérience clinique est rassurante, ne rapportant pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines et l'on présume que les anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale. Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro du lot du médicament chaque fois que HIZENTRA® est administré à un patient, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

**Interférence avec des tests sérologiques :** Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut être responsable de résultats faussement positifs lors des dosages sérologiques. La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'allo-anticorps contre les globules rouges (test de Coombs).

**Teneur en sodium :** HIZENTRA® est pratiquement exempt de sodium.

**Population pédiatrique :** Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population pédiatrique.

**Population âgée :** Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population âgée.

**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** **Vaccins à virus vivant atténué :** L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pendant une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an. Par conséquent, il est nécessaire de contrôler la teneur en anticorps chez les patients vaccinés contre la rougeole.

**Population pédiatrique :** Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population pédiatrique.

**Population âgée :** Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population âgée.

**4.6. Fécondité, grossesse et allaitement :** **Grossesse :** Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme enceinte sont limitées. Par conséquent, HIZENTRA® doit être administré avec précaution chez la femme enceinte. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la grossesse, ou pour le fœtus et le nouveau-né. La poursuite du traitement chez la femme enceinte assure une immunité passive pour le nouveau-né.

**Allaitement :** Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme allaitant sont limitées. Par conséquent, HIZENTRA® doit être administré avec précaution chez la femme allaitant. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur le nouveau-né. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

**Fécondité :** L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la fécondité.

**4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** La capacité à conduire et à utiliser des machines peut être affaiblie par certains effets indésirables associés à HIZENTRA®. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci disparaissent avant de conduire ou d'utiliser des machines.

**4.8. Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Des réactions indésirables de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, hypotension artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement. Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure. Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, douleur, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et rash. Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

**Tableau listant les effets indésirables :** Les effets indésirables (EI) ont été recueillis dans 7 études de phase III menées chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif (n = 231) et dans une étude de phase III menées chez des patients atteints de PIDC (n = 115) traités par HIZENTRA® (N total = 346). Les EI rapportés au cours de ces études cliniques sont résumés et présentés selon la terminologie MedDRA System Organ Class (SOC and Preferred Term level) et par fréquence ci-dessous. La fréquence par patient a été évaluée selon les critères suivants : Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100 à <1/10), Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) et Rare (≥1/10 000 à <1/1 000). Dans le cas des EI spontanés post-commercialisation, la fréquence des déclarations est considérée comme inconnue.

**Fréquence des effets indésirables (EI) associés à HIZENTRA® obtenus à partir d'études cliniques et de la surveillance post-commercialisation, Taux de déclaration par patient.**

Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	EI (Termes préférentiels MedDRA, PT)	Catégorie de fréquence des EI
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
	Réactions anaphylactiques	Inconnu
Affections du système nerveux	Céphalée (y compris migraine)	Très fréquent
	Vertiges	Fréquent
	Syndrome de méningite aseptique, tremblements (y compris hyperactivité psychomotrice)	Peu fréquent
	Sensation de brûlure	Inconnu
Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
	Rougeur	Peu fréquent
	Evènements emboliques et thrombotiques	Inconnu
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausée, vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très fréquent
	Prurit, urticaire	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique (y compris arthrite, spasmes musculaire et faiblesse musculaire)	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site	Réactions au site de perfusion, syndrome pseudo-grippal (y compris rhinopharyngite)	Très fréquent

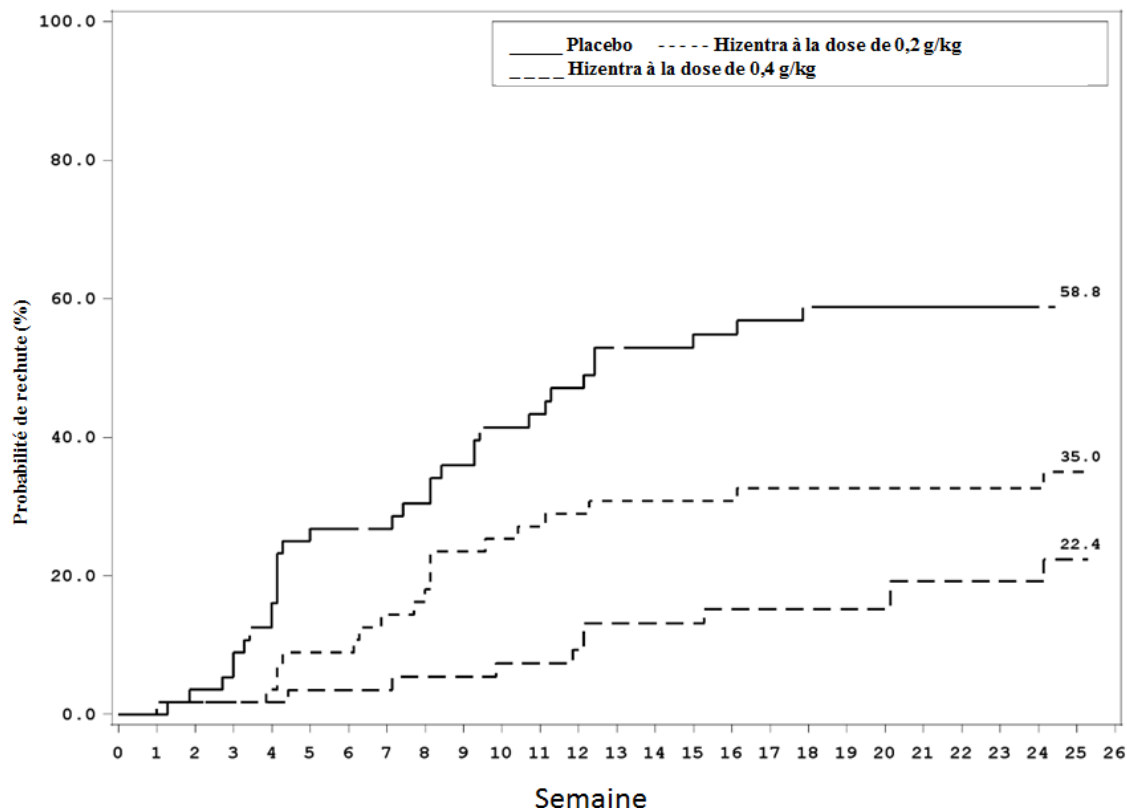
Classe de systèmes d'organes (SOC, MedDRA)	EI (Termes préférentiels MedDRA, PT)	Catégorie de fréquence des EI
d'administration	Fièvre, fatigue (y compris malaise), douleur thoracique, douleur, frissons (y compris hypothermie)	Fréquent
	Ulcère au site de perfusion	Inconnu
Investigations	Augmentation de la créatine sanguine	Inconnu

**Population pédiatrique :** Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population pédiatrique. Veuillez-vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance. **Population âgée :** Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population âgée. Les informations disponibles provenant d'essais cliniques sont limitées et n'ont montré aucune différence entre le profil de sécurité des patients  $\geq 65$  ans et celui des patients plus jeunes. L'expérience post-commercialisation d' HIZENTRA<sup>®</sup> chez les patients  $\geq 65$  ans montre un profil de sécurité similaire à celui des patients plus jeunes. Veuillez-vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

**4.9. Surdosage :** Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

**5.1. Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : antisérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales pour administration extravasculaire, code ATC : J06BA01. L'immunoglobuline humaine normale contient principalement de l'immunoglobuline G (IgG) avec un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux. L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, elle est préparée à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1 000 donneurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobuline G est étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G. **DIP :** Dans l'étude européenne, 51 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 3 à 60 ans, ont été traités par HIZENTRA<sup>®</sup> pendant une période allant jusqu'à 41 semaines. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,12 g/kg de poids corporel (p.c.). Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à des concentrations moyennes comprises entre 7,99 et 8,25 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 1 831 perfusions de HIZENTRA<sup>®</sup> chaque semaine. Dans l'étude américaine, 49 sujets atteints de déficit immunitaire primitif, âgés de 5 à 72 ans, ont été traités par HIZENTRA<sup>®</sup> pendant une période allant jusqu'à 15 mois. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 0,23 g/kg de poids corporel (p.c.). Ainsi, il a été possible de maintenir des taux résiduels d'IgG à une concentration moyenne de 12,53 g/l tout au long de la durée du traitement. Les sujets ont reçu au total 2 264 perfusions de HIZENTRA<sup>®</sup> chaque semaine. Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée pendant la période d'efficacité chez les sujets recevant HIZENTRA<sup>®</sup> au cours des études cliniques. **PIDC :** La sécurité, l'efficacité et la tolérance d'HIZENTRA<sup>®</sup> ont été évaluées chez les patients atteints de PIDC dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et menée en groupe parallèle, l'étude PATH [Polyneuropathy and Treatment with HIZENTRA]. 172 adultes atteints de PIDC certaine ou probable précédemment traités et ayant répondu aux IgIV ont été randomisés dans un groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose hebdomadaire de 0,2 g/kg p.c., dans un groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose hebdomadaire de 0,4 g/kg p.c. et dans un groupe placebo, puis suivis pendant 24 semaines. La durée moyenne d'exposition était de 118,9 jours dans le groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose de 0,2 g/kg p.c. et de 129 jours dans le groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose de 0,4 g/kg p.c. (exposition maximale jusqu'à 167 et 166 jours dans chaque groupe, respectivement). Les sujets utilisaient généralement 4 sites de perfusion en parallèle (jusqu'à 8 sites en parallèle). Au total, 57 sujets du groupe placebo ont reçu 1514 perfusions, 57 sujets du groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose de 0,2 g/kg p.c. ont reçu 2007 perfusions et 58 sujets du groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose de 0,4 g/kg p.c. ont reçu 2218 perfusions (soit un total de 5739 perfusions). Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets présentant une rechute de la PIDC (définie comme une augmentation  $\geq 1$  point du score Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] ajusté par rapport au score initial) ou qui se sont retirés de l'étude pour toute autre raison au cours de la période de traitement par HIZENTRA<sup>®</sup>. Les deux doses d'HIZENTRA<sup>®</sup> ont démontré une supériorité par rapport au placebo pour le critère principal. Un pourcentage plus faible statistiquement significatif de sujets traités par HIZENTRA, 32,8 % pour le groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p.c. et 38,6 % pour le groupe traité à la dose de 0,2 g/kg p.c., ont eu une rechute de la PIDC ou ont été retirés pour d'autres raisons, comparativement à 63,2 % des sujets traités par placebo ( $p < 0,001$  ou  $p = 0,007$ , respectivement). Si l'on ne tient compte que de la rechute, les taux de rechute de la PIDC étaient de 19,0 % pour le groupe HIZENTRA<sup>®</sup> traité à la dose de 0,4 g/kg p.c. et de 33,3 % pour le groupe HIZENTRA<sup>®</sup> traité à la dose de 0,2 g/kg p.c., comparativement à 56,1 % pour le groupe placebo ( $p < 0,001$  ou  $p = 0,012$ , respectivement). Par conséquent, au cours de la période de traitement allant jusqu'à 24 semaines, HIZENTRA<sup>®</sup> a prévenu la rechute chez 81 % et 67 % des sujets du groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p.c. et traité à la dose de 0,2 g/kg p.c., respectivement, tandis que dans le groupe placebo, 44 % des sujets n'ont pas connu de rechute. Le délai avant rechute de la PIDC (figure 2) a été évalué, et les probabilités correspondantes de rechute de la PIDC basées sur les estimations de Kaplan-Meier étaient les suivantes : groupe placebo, 58,8 %; groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose de 0,2 /kg p.c., 35,0 %; et groupe HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose de 0,4 g/kg p.c., 22,4 %. Les Hazard ratio (IC 95 %) pour la dose faible et la forte dose comparativement au placebo étaient de 0,48 (0,27 ; 0,85) et de 0,25 (0,12 ; 0,49) respectivement. La différence observée entre les groupes traités par HIZENTRA<sup>®</sup> à la dose de 0,2 g/kg p.c. et à la dose de 0,4 g/kg p.c. n'a pas atteint une significativité statistique. **Figure 2.** Courbes de Kaplan-Meier du temps jusqu'à rechute de la PIDC



Dans les scores d'efficacité (score INCAT, force de préhension moyenne et score total du Medical Research Council), les sujets des deux groupes traités par HIZENTRA® sont restés stables, tandis que l'état des sujets du groupe placebo s'est détérioré. Le score R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) est resté stable pour les sujets du groupe HIZENTRA® recevant la dose la plus élevée. Chez les sujets des deux groupes HIZENTRA®, les paramètres électrophysiologiques sont restés stables. Population pédiatrique : Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques atteints de DIP ayant participé aux études. Sur 100 patients atteints de DIP traités par HIZENTRA® et évalués dans le cadre des études cliniques pivotales menées en Europe et aux États-Unis, 21 sujets étaient âgés de 2 à 10 ans et 21 de 12 à 18 ans. HIZENTRA® n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez des patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de PIDC. Population âgée : Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients âgés atteints de DIP ayant participé aux études. Sur 100 patients atteints de DIP évalués dans les études cliniques, 6 sujets traités par HIZENTRA® avaient plus de 65 ans. Sur les 172 patients PIDC évalués dans l'étude PATH, 34 sujets traités par HIZENTRA® avaient plus de 65 ans.

**5.2. Propriétés pharmacocinétiques : Absorption et distribution** : Après administration par voie sous-cutanée de HIZENTRA®, les pics plasmatiques sont atteints en 2 jours environ. **Elimination** : Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial. **DIP** : Lors d'un essai clinique évaluant HIZENTRA® (n = 46), les sujets ont atteint des taux résiduels stables (taux moyen de 8,1 g/l) pendant 29 semaines alors qu'ils recevaient chaque semaine une dose moyenne comprise entre 0,06 et 0,24 g/kg de poids corporel. Des simulations basées sur des modèles pharmacocinétiques de population empiriques suggèrent que des niveaux d'exposition aux IgG comparables ( $ASC_{0-14\text{jours}}$ ,  $C_{\text{min}}_{14\text{jours}}$ ) peuvent être obtenus si HIZENTRA® est administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en utilisant le double de la dose hebdomadaire pendant le traitement d'entretien. Ces simulations suggèrent en outre que des taux sériques résiduels comparables d'IgG peuvent être obtenus lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'HIZENTRA® est administrée en quantités proportionnelles plus d'une fois par semaine (par exemple, 2 fois par semaine, 3 fois par semaine, 5 fois par semaine ou tous les jours). La simulation de l'absence d'administration de 2 à 3 doses quotidiennes aboutit à une réduction médiane des taux sériques d'IgG  $\leq 4\%$  par rapport à l'administration quotidienne régulière. En compensant les doses non administrées lorsque l'administration quotidienne reprend, le profil des concentrations médianes est restauré en 2 à 3 jours. Si les doses non administrées ne sont pas compensées lors de la reprise de l'administration, les taux résiduels d'IgG peuvent mettre jusqu'à 5 à 6 semaines pour revenir à l'état d'équilibre. Population pédiatrique : Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques des études. Population âgée : Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients âgés des études. **PIDC** : Dans l'étude PATH, les sujets (n = 172) ont atteint des taux résiduels stables sur une période de 24 semaines lorsqu'ils recevaient des doses hebdomadaires de 0,2 g/kg p. c. et de 0,4 g/kg p. c., respectivement. La concentration minimale moyenne d'IgG (SD) après 24 semaines de traitement par HIZENTRA® dans le groupe traité à la dose de 0,4 g/kg p.c. était de 20,6 (3,24) g/l et de 15,4 (3,06) g/l dans le groupe traité à la dose de 0,2 g/kg p.c. Des simulations avec des modèles pharmacocinétiques de la population dans l'étude PATH suggèrent qu'une exposition aux IgG comparable ( $C_{\text{max}}$ ,  $ASC_{0-14\text{jours}}$ ,  $C_{\text{min}}$ , 14 jours) est atteinte lorsque le double de la dose hebdomadaire d'HIZENTRA® est administrée toutes les deux semaines chez les sujets atteints de PIDC. En outre, ces simulations suggèrent qu'une exposition aux IgG comparable est obtenue lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'HIZENTRA® est divisée en plusieurs doses plus fréquentes (2 à 7 fois par semaine) dans la population des patients atteints de PIDC. Population pédiatrique : HIZENTRA® n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez des patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints du PIDC. Population âgée : Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients âgés des études.

**5.3. Données de sécurité préclinique** : Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. La L-proline est un acide aminé physiologique non-essentiel. La sécurité de HIZENTRA® a été évaluée dans plusieurs études précliniques, avec une attention particulière portée à l'excipient L-proline. Les données non-cliniques obtenues sur la base des études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

**6.1. Liste des excipients** : L-proline. Polysorbate 80. Eau pour préparations injectables

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

**6.3. Durée de conservation** : 30 mois. Une fois le flacon ouvert, la solution doit être utilisée immédiatement.

**6.4. Précautions particulières de conservation :** À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** 5, 10 ou 20 ml de solution en flacon (verre de type I) et 50 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyl), d'une capsule (sertissage en aluminium) et d'un disque amovible (plastique). Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons : 1 g / 5 ml, 2 g / 10 ml, 4 g / 20 ml, 10 g / 50 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

HIZENTRA® est une solution prête à l'emploi dans des flacons à usage unique. Comme la solution ne contient pas de conservateur, HIZENTRA® doit être utilisé/injecté dès que possible après l'ouverture du flacon. Le médicament doit être à température ambiante ou corporelle avant utilisation. La solution doit être claire et jaune pâle ou brun clair. Des solutions troubles ou présentant un dépôt ne doivent pas être utilisées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Allemagne - **Information médicale, Pharmacovigilance et numéro du centre d'appel d'urgence :** **CSL Behring SA** 7 / 11 Quai André Citroën - Tour Cristal – 75015 Paris. Tel : 01.53.58.54.00 Fax : 01.53.58.56.83 Mail : [infomedfrance@cslbehring.com](mailto:infomedfrance@cslbehring.com).

**8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- EU/1/11/687/001 : 5 ml de solution en flacon (verre) - boîte de 1 - code CIP : 34009 579 780 7 5
- EU/1/11/687/004 : 10 ml de solution en flacon (verre) - boîte de 1- code CIP : 34009 579 781 3 6
- EU/1/11/687/010 : 20 ml de solution en flacon (verre) - boîte de 1- code CIP : 34009 579 783 6 5
- EU/1/11/687/013 : 50 ml de solution en flacon (verre) - boîte de 1- code CIP : 34009 584 858 0 0

**9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 5 mars 2018

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

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

Agréé Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. TR (HT) : 5 ml : 45,000 € ; 10 ml : 90,000 € ; 20 ml : 180,000 €, 50 ml : 450,000 €.

**Indication pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV** - Agrément Collectivités (en cours). Inscription sur la liste de rétrocession (en cours). Inscription sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A (en cours). HZTC181231

CSL Behring s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Dans ce cadre, nos collaborateurs en charge de la promotion de nos médicaments délivrent une information éthique, favorisant le bon usage et respectueuse des exigences déontologiques, notamment l'organisation de leurs visites, qui suit scrupuleusement vos règles en la matière. Ils sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à vos questions. Ils respectent les dispositions réglementaires applicables aux avantages offerts et à l'interdiction de remise d'échantillons.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale par mail à l'adresse : [infomedfrance@cslbehring.com](mailto:infomedfrance@cslbehring.com).

CSL Behring a l'obligation de rendre publiques les conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages et rémunérations d'un montant minimal de dix euros TTC sur [www.transparence.sante.gouv.fr](http://www.transparence.sante.gouv.fr).

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par CSL Behring destiné à la gestion et au suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la conduite d'enquêtes, ainsi que le respect du dispositif « anti-cadeaux » et la transparence des liens. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès : [dataprotection@cslbehring.com](mailto:dataprotection@cslbehring.com) ou 7-11 quai André Citroën – Tour Cristal - 75015 Paris.

Pour une information complète sur les modalités de traitement de vos données (destinataires, transferts hors UE, durée de conservation, etc.) :

