

MONOGRAPHIE

FLEBOGAMMA[®] 10%

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Solution pour perfusion à 100 mg/mL

Agent d'immunisation passive

Immunsérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire. Code ATC : J06BA02

Fabrication :
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
E-08150 Barcelone
Espagne

Importation et distribution :
Grifols Canada Ltée.
5060 Spectrum Way
Bureau 405
Mississauga, Ontario
L4W 5N5

Date d'approbation :
17 août 2017

N° de contrôle de la présentation : 194291

Table des matières

[Pour mettre à jour la table des matières, cliquer sur le bouton de droite de la souris n'importe où dans la table et sélectionner « Mettre à jour les champs », puis « Mettre à jour toute la table » et cliquer sur « OK ».]

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	26

FLEBOGAMMA[®] 10%

Immunoglobuline intraveineuse (IgIV) (humaine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Solution pour perfusion, 100 mg/mL	Sorbitol <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

Flebogamma 10% est une préparation liquide d'immunoglobulines (IgG) purifiées issues de pools de plasma humain, claire ou légèrement opalescente, d'incolore à jaune pâle, stérile et prête à l'emploi. Le processus de purification du produit comprend le fractionnement à l'éthanol à froid, la précipitation par le polyéthylène glycol, la chromatographie par échange d'ions, le traitement à pH faible, la pasteurisation, le traitement par solvant-détergent et la nanofiltration sur filtres Planova de 20 nanomètres (nm).

Flebogamma 10% est une solution à base d'IgG humaines non modifiées purifiées (au moins 97 % d'IgG). Les quatre sous-classes d'IgG y sont distribuées approximativement dans les proportions suivantes : 66,6 % d'IgG₁, 27,9 % d'IgG₂, 3,0 % d'IgG₃ et 2,5 % d'IgG₄. Flebogamma 10% contient des traces d'IgA (habituellement moins de 100 µg/mL) et des traces de sodium et d'IgM.

Flebogamma 10% contient 10 g d'immunoglobuline humaine normale et 5 g de D-sorbitol (comme agent stabilisant) dans 100 mL d'eau pour injection, ainsi que ≤ 2 mg/mL de polyéthylène glycol. La solution ne contient aucun agent de conservation. Le pH de la solution varie de 5 à 6, et l'osmolalité, de 240 à 370 mOsm/kg, ce qui se trouve dans la plage des valeurs physiologiques normales.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Flebogamma 10% est indiqué :

comme traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) dans les cas suivants :

- syndromes d'immunodéficience primaire avec défaut de production d'anticorps,
- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après l'échec des traitements prophylactiques par les antibiotiques,
- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau qui n'ont pas répondu à l'immunisation antipneumococcique,
- hypogammaglobulinémie après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH),
- SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition;

comme traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) dans les cas suivants :

- thrombocytopénie immune primaire chez les patients à risque élevé d'hémorragie ou avant une chirurgie afin de corriger la numération plaquettaire,
- syndrome de Guillain-Barré.

CONTRE-INDICATIONS

- Flebogamma 10% est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques ou de réactions d'hypersensibilité généralisée graves à la suite de l'administration d'immunoglobulines humaines.
- Flebogamma 10% est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit grave en IgA (taux sérique d'IgA < 0,05 g/L), avec présence d'anticorps anti-IgA, et des antécédents d'hypersensibilité. (Voir **MISES EN GARDE EN PRÉCAUTIONS, Généralités et Hypersensibilité.**)
- Intolérance au fructose. (Voir **MISES EN GARDE EN PRÉCAUTIONS, Intolérance héréditaire au fructose.**)

Chez les nourrissons et les jeunes enfants (2 ans et moins), l'intolérance héréditaire au fructose pourrait ne pas avoir été diagnostiquée et s'avérer fatale; par conséquent, ce produit médicamenteux ne doit pas être administré à cette population.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des données cliniques montrent une association entre l'administration d'immunoglobulines et la survenue d'accidents thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus. Les facteurs de risque d'accident thromboembolique comprennent : obésité, âge avancé, hypertension, diabète, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, immobilisation prolongée, hypovolémie grave, maladies susceptibles d'entraîner une hyperviscosité, états hypercoagulables, emploi d'œstrogènes, cathéter veineux central à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire. (Voir **Accidents thromboemboliques**.)
- Chez les patients à risque de thrombose, administrer Flebogamma 10% à la dose et à la vitesse de perfusion les plus faibles possible. S'assurer que le patient est bien hydraté avant l'administration. Rester à l'affût de signes et symptômes de thrombose et évaluer la viscosité sanguine chez les patients à risque d'hyperviscosité. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **Accidents thromboemboliques**.)
- Des cas de dysfonctionnement rénal, d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès¹ ont été associés à l'administration de solutions d'immunoglobulines pour injection intraveineuse. Les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë comprennent : insuffisance rénale préexistante (quelle qu'en soit la gravité), diabète, âge supérieur à 65 ans, hypovolémie, sepsis, paraprotéïnémie et prise de médicaments néphrotoxiques.
- Administrer Flebogamma 10% à la dose et à la vitesse de perfusion les plus faibles possible chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal ou d'insuffisance rénale.
- Les signalements de cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë sont plus fréquents chez les patients recevant des solutions d'IgIV qui contiennent du saccharose comme agent stabilisant. Ces signalements comptent pour une part disproportionnée du nombre total de cas signalés. Flebogamma 10% ne contient pas de saccharose. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **Reins**.)

Généralités

Certaines réactions indésirables graves peuvent être liées à la vitesse de perfusion. La vitesse de perfusion recommandée dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** doit être suivie à la lettre. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et il faut rester à l'affût de tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion.

Certaines réactions indésirables peuvent se produire plus fréquemment lorsque la vitesse de perfusion est élevée ou chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lorsque la solution d'immunoglobulines normales est changée pour une autre ou lorsqu'un long intervalle de temps s'est écoulé depuis la dernière perfusion.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que le patient fasse l'objet d'une surveillance attentive et, en particulier, les patients n'ayant jamais reçu d'immunoglobulines humaines normales, les patients chez qui la solution d'immunoglobulines a été changée pour une autre et les patients chez qui un long intervalle de temps s'est écoulé depuis la dernière perfusion doivent être surveillés durant la première perfusion et pendant une heure après la fin de celle-ci, afin de détecter tout signe de réaction indésirable potentielle. Tous les autres patients doivent rester sous surveillance pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Le traitement requis dépendra de la nature et de la gravité de la réaction.
En cas de choc, il convient d'entreprendre le traitement habituel.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :

- que le patient soit adéquatement hydraté avant le début de la perfusion;
- que l'on surveille la diurèse;
- que l'on surveille le taux sérique de créatinine;
- que l'on évite l'emploi concomitant de diurétiques de l'anse de Henle.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité vraie sont rares. Elles peuvent se produire chez les patients ayant des anticorps anti-IgA.

Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients qui présentent un déficit isolé en IgA.

Transmission d'agents pathogènes

Les mesures habituelles de prévention des infections résultant de l'emploi de produits médicaux dérivés du sang ou du plasma humains comprennent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection dans les dons de sang individuels et les pools de plasma, de même que l'intégration d'étapes efficaces d'inactivation ou d'élimination des virus au processus de fabrication. Malgré ces mesures, la possibilité de transmission d'agents infectieux lorsque l'on administre des dérivés du sang ou du plasma humains ne peut être complètement exclue. Cela s'applique également aux virus et autres agents pathogènes inconnus ou émergents.

Les mesures habituellement prises sont considérées comme efficaces contre la transmission des virus enveloppés, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), de même que celle du virus de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19, qui sont tous deux des virus non enveloppés.

L'expérience clinique est rassurante relativement à la transmission du VHA et du parvovirus B19, puisqu'aucun cas n'a été lié à l'administration d'immunoglobulines; on présume aussi que les anticorps présents dans le produit contribuent grandement à son innocuité virale.

Il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit chaque fois que l'on administre Flebogamma à un patient, afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Un médecin ou un autre professionnel de la santé doit signaler à Grifols Canada Ltée (au 1-866-482-5226) toute infection qui, à son avis, peut être liée à l'utilisation du produit. Le médecin doit discuter des risques et des avantages de l'administration de ce produit avec le patient avant de le lui prescrire ou de le lui administrer.

Accidents thromboemboliques

Des données cliniques montrent une association entre l'administration d'immunoglobulines et la survenue d'accidents thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.

Étant donné qu'une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. Le médicament doit être administré à la dose et à la vitesse de perfusion les plus faibles possible. Le patient doit être adéquatement hydraté au moment de l'administration.

L'évaluation de la viscosité sanguine doit être envisagée au départ chez les patients à risque d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent une cryoglobulinémie, une hyperchylomicronémie / taux considérablement élevé de triacylglycérols (triglycérides) à jeun ou une gammopathie monoclonale. Il faut surveiller les signes et symptômes de thrombose et évaluer la viscosité sanguine chez les patients à risque d'hyperviscosité.

Les facteurs de risque d'accident thromboembolique comprennent : obésité, âge avancé, hypertension, diabète, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, immobilisation prolongée, hypovolémie grave, maladies susceptibles d'entraîner une hyperviscosité, états hypercoagulables, emploi d'œstrogènes, cathéter veineux central à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire.

Hématologie

Les solutions d'IgIV peuvent contenir des anticorps de groupe sanguin pouvant agir comme hémolysines et se fixer *in vivo* à la surface des globules rouges, entraînant un résultat positif au test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse^{2,3}. Une anémie hémolytique peut survenir à la suite d'un traitement par les IgIV en raison d'une séquestration accrue des globules rouges⁴. (Voir **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**.) Il faut surveiller les signes cliniques et les symptômes d'hémolyse chez les patients recevant des IgIV. (Voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**.)

Système nerveux

Des cas de syndrome de méningite aseptique (SMA) ont été signalés en lien avec un traitement par les IgIV. L'arrêt du traitement a entraîné la rémission sans séquelles en quelques jours^{5,6}. Le syndrome apparaît généralement de quelques heures à deux jours après le traitement par les IgIV. Les résultats d'analyse du liquide céphalorachidien sont souvent positifs, révélant une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules (principalement de lignée granulocytaire) par mm³ et des taux élevés de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL. Le syndrome de méningite aseptique peut être plus fréquent chez les patients recevant des doses élevées d'IgIV (2 g/kg).

Reins

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients traités par les IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque étaient présents, comme une insuffisance rénale préexistante, un diabète, une hypovolémie, un surpoids, la prise concomitante de produits médicinaux néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

En cas de dysfonctionnement rénal, l'arrêt du traitement par les IgIV doit être envisagé. Même si les cas signalés de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë ont été associés à l'emploi de nombreuses solutions d'IgIV homologuées contenant divers excipients comme le saccharose, le glucose et le maltose, les produits contenant du saccharose comme agent stabilisant étaient responsables d'une part disproportionnée du nombre total de cas signalés. Chez les patients exposés à un risque, l'utilisation de solutions d'IgIV ne contenant pas ces excipients peut être envisagée. Flebogamma ne contient ni saccharose, ni maltose, ni glucose.

Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la dose et à la vitesse de perfusion les plus faibles possible⁷.

Appareil respiratoire

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été signalés à la suite de traitements par les IgIV⁸. Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel se caractérise par une détresse respiratoire grave, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre. Les symptômes apparaissent généralement de 1 à 6 heures après la perfusion.

Il faut surveiller la survenue de réactions indésirables de nature pulmonaire. Si un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel est soupçonné, il faut faire les analyses appropriées pour détecter la présence éventuelle d'anticorps anti-neutrophiles et anti-HLA tant dans le produit que dans le sérum du patient. Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel peut être pris en charge par le recours à l'oxygénothérapie et à une ventilation assistée adéquate.

Intolérance héréditaire au fructose

Flebogamma 10% contient du sorbitol. La présence de sorbitol pose un risque pour les patients atteints d'intolérance héréditaire au fructose. Ce sont généralement les antécédents alimentaires qui font soupçonner une intolérance héréditaire au fructose, particulièrement chez les jeunes enfants devenus symptomatiques à la suite de l'allaitement. Flebogamma 10% ne doit pas être administré aux patients atteints d'intolérance héréditaire au fructose.

Fonction sexuelle/reproduction

Les effets de Flebogamma 10% sur la fertilité n'ont pas été évalués.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'utilisation de ce produit médicamenteux pendant la grossesse n'a pas été établie au cours des études cliniques contrôlées; par conséquent, ce produit ne devrait être administré qu'en cas de grande nécessité.

Femmes qui allaitent : Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né contre les agents pathogènes pénétrant l'organisme par les muqueuses.

Pédiatrie (enfants 0 - 2 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Flebogamma 10% n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

Pédiatrie (enfant 3 - 17 ans) : Flebogamma 10% a été évalué chez 16 enfants atteints d'immunodéficience primaire et de purpura thrombocytopénique idiopathique. Les résultats obtenus chez ces patients semblaient similaires à ceux de la population générale. Aucun ajustement posologique ne s'est avéré nécessaire pour atteindre les taux sériques d'IgG visés chez ces enfants.

Gériatrie (personnes > 65 ans) : Il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer Flebogamma 10% à des patients de 65 ans et plus jugés comme étant à risque de thrombose ou d'insuffisance rénale. (Voir **Reins** et **Accidents thromboemboliques**.)

Les études cliniques ne comptaient pas suffisamment de sujets âgés de plus de 65 ans pour déterminer si ces derniers répondent au produit différemment des patients plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La surveillance périodique de la fonction rénale et de la diurèse est particulièrement importante chez les patients jugés comme courant un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. La fonction rénale doit être évaluée, y compris par la mesure de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, avant la première perfusion de Flebogamma 10%, puis à des intervalles appropriés.

L'évaluation de la viscosité sanguine doit être envisagée au départ chez les patients à risque d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent une cryoglobulinémie, une hyperchylomicronémie / taux considérablement élevé de triacylglycérols (triglycérides) à jeun ou une gammopathie monoclonale, en raison d'un risque potentiellement accru de thrombose.

En présence de signes et/ou de symptômes d'hémolyse à la suite de la perfusion de Flebogamma 10%, il faut effectuer les analyses de laboratoire appropriées pour en obtenir la confirmation.

Si un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel est soupçonné, il faut mener les analyses appropriées pour détecter la présence éventuelle d'anticorps anti-neutrophiles et anti-HLA tant dans le produit que dans le sérum du patient.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des effets indésirables, comme des frissons, des céphalées, des étourdissements, de la fièvre, des vomissements, des réactions allergiques, des nausées, une arthralgie, une hypotension artérielle et des douleurs lombaires modérées peuvent se manifester occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent causer une chute soudaine de la tension artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a montré aucun signe d'hypersensibilité au médicament lors de perfusions antérieures.

Des cas de méningite aseptique réversible et de rares cas de réactions cutanées passagères ont été observés après l'administration d'immunoglobulines humaines normales. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées, particulièrement chez des patients de groupe sanguin A, B ou AB. Une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut se produire, quoique rarement, après un traitement par une forte dose d'IgIV. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie.**)

Des cas d'augmentation du taux sérique de créatinine et(ou) d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.

Très rarement : Réactions thromboemboliques, par exemple, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Trois essais cliniques multicentriques sur Flebogamma 10% ont été menés : dans le premier cas, le médicament était administré comme traitement de substitution chez des patients atteints d'immunodéficience primaire (adultes et enfants de plus de 6 ans), et dans les deux autres cas, comme traitement immunomodulateur chez des patients atteints d'un purpura thrombocytopenique idiopathique (PTI) (un essai chez les adultes et l'autre chez les adultes et les enfants de 3 à 16 ans). Quarante-six patients ont été inscrits au premier essai, et 37 y ont participé jusqu'à la fin. Ils ont été suivis pendant 1 an de traitement, qu'ils recevaient à une dose de 300 à 600 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines. Dix-huit patients ont été inscrits au deuxième essai (IG202), au cours duquel ils ont reçu une dose de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs ou de 1 g/kg/jour pendant 2 jours consécutifs. Les patients étaient suivis pendant 3 mois après la première perfusion. Au total, 58 patients ont été inscrits au troisième essai (IG0601), au cours duquel ils ont reçu 2 perfusions intraveineuses du médicament à raison de 1 g/kg/jour pendant 2 jours consécutifs, pour une dose totale de 2 g/kg. Les patients étaient suivis pendant 1 mois. Les résultats des essais indiquent que le produit est bien toléré, la fréquence des effets indésirables ayant été faible, et la plupart des effets ayant été d'intensité légère ou modérée.

Liste des effets indésirables

Une augmentation de la fréquence des effets indésirables probablement liée à l'augmentation du taux de perfusion a été observée au cours des essais cliniques. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables par système/organe selon la terminologie du MedDRA (classification par système organique et termes privilégiés).

La fréquence des effets indésirables a été évaluée selon la convention suivante :

- très courants ($\geq 1/10$);
- courants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$);
- peu courants ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$);
- rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$);
- très rares ($< 1/10\ 000$);
- fréquence inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données offertes).

Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques sur Flebogamma 10%

Classification par système organique selon la terminologie du MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Influenza, infection urinaire	Peu courants
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Bicytopénie, leucopénie	Peu courants
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Peu courants
Troubles du système nerveux	Céphalées	Très courants
	Étourdissements, syndrome radiculaire, syncope vasovagale, tremblements	Peu courants
Troubles oculaires	Conjonctivite, maculopathie, photophobie	Peu courants
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie, vertiges	Peu courants
Troubles cardiaques	Tachycardie	Courants
Troubles vasculaires	Hypotension	Courants
	Hypertension diastolique, bouffées vasomotrices, hématome, hypertension, hypertension systolique, thrombose	Peu courants
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Écoulement postnasal, douleur sinusale, respiration sifflante	Peu courants

Classification par système organique selon la terminologie du MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Courants
	Distension abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, diarrhée, flatulences, vomissements	Peu courants
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné, ecchymose, érythème, prurit, rash	Peu courants
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Dorsalgie, myalgie	Courants
	Arthralgie, spasmes musculaires, raideurs musculaires, douleurs cervicales, douleurs dans les extrémités	Peu courants
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Douleur, pyrexie, grelottement	Courants
	Malaise thoracique, douleurs thoraciques, frissons, fatigue, sensation de froid, sentiment de nervosité, symptômes pseudogrippaux, réaction liée à la perfusion, érythème au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, malaise, œdème périphérique	Peu courants
Épreuves de laboratoire	Hausse de la température corporelle	Courants
	Baisse de la tension artérielle diastolique, hausse de la tension artérielle, hausse de la tension artérielle systolique, baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de la fréquence cardiaque	Peu courants

Pédiatrie

Les résultats relatifs à l'innocuité obtenus chez 4 enfants et adolescents (ceux de 17 ans et moins) ayant participé à l'étude sur l'immunodéficience primaire et chez 12 enfants et adolescents (de 3 à 16 ans) ayant participé à l'étude sur le PTI ont été évalués. On a observé que les céphalées, les frissons, la pyrexie, les nausées, les vomissements, l'hypotension, l'augmentation de la fréquence cardiaque et la dorsalgie étaient proportionnellement plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Une cyanose a été signalée chez un enfant, alors qu'aucun cas n'était observé chez les adultes. La mesure des signes vitaux chez les enfants au cours des études cliniques n'a permis de dégager aucune tendance relative à des changements cliniquement pertinents.

Anomalies des résultats des analyses sanguines et biochimiques

Il n'y a eu aucun changement majeur ni cliniquement pertinent dans les résultats d'analyses attribuable à Flebogamma 10% au cours des études cliniques qui ait pu être révélateur d'un problème d'innocuité. De façon générale, les résultats des analyses urinaires, hématologiques et sérologiques correspondaient aux plages de leurs valeurs normales respectives lors de toutes les

mesures. Aucun changement dans les marqueurs viraux ayant pu indiquer une infection associée au médicament n'a été observé.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables les plus signalés après la commercialisation du médicament et depuis l'homologation des deux concentrations ont été les douleurs thoraciques, les bouffées vasomotrices, l'augmentation et la diminution de la tension artérielle, les malaises, la dyspnée, les nausées, les vomissements, la pyrexie, les maux de dos, les céphalées et les frissons.

Effets de la perfusion

Dans le cadre d'une étude de pharmacovigilance sur l'innocuité menée auprès de 66 patients, le taux de perfusions s'accompagnant d'effets indésirables potentiellement liés au médicament a été plus élevé sous Flebogamma 10 % (18,46 %, n = 24/130) que sous Flebogamma 5 % (2,22 %, n = 3/135). Cependant, un patient recevant Flebogamma 10 % a présenté des épisodes de maux de tête légers lors de chaque perfusion, et un autre a présenté deux épisodes de pyrexie lors de deux perfusions. Il convient de noter que ces deux patients ont contribué au taux plus élevé de perfusions s'accompagnant d'effets indésirables dans ce groupe de traitement. Aucun autre patient n'a eu plus d'une perfusion s'accompagnant d'effets indésirables, dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. En cas de réaction indésirable, la vitesse de perfusion peut être réduite ou la perfusion arrêtée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'administration d'immunoglobulines peut nuire, pendant une période d'au moins 6 semaines et allant jusqu'à 3 mois, à l'efficacité de vaccins antiviraux vivants atténués comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Un intervalle de trois mois doit donc séparer la prise du médicament et l'administration de vaccins antiviraux vivants atténués. Dans le cas du vaccin contre la rougeole, la réduction de l'efficacité peut persister jusqu'à 1 an. Par conséquent, il faut vérifier l'état des anticorps des patients devant recevoir ce vaccin.

Comme aucune étude de compatibilité n'a été menée, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions du médicament avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Après l'injection d'immunoglobulines, la hausse passagère du taux des divers anticorps transférés par voie passive au sang du patient peut entraîner des résultats faussement positifs aux analyses sérologiques.

Le transfert passif d'anticorps se fixant aux antigènes des globules rouges, p. ex., A, B et D, peut interférer avec certaines épreuves sérologiques visant à révéler la présence d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TDA, ou test de Coombs direct).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement de substitution doit être instauré et surveillé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'immunodéficience.

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

La dose peut devoir être ajustée au cas de chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et(ou) de la réponse clinique du patient.

Les recommandations posologiques sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Traitement de substitution chez les patients atteints d'immunodéficience primaire	- dose de départ : 0,4 - 0,8 g/kg - par la suite : 0,2 - 0,8 g/kg	toutes les 3 - 4 semaines de façon à obtenir une concentration résiduelle d'IgG d'au moins 5 - 6 g/L
Traitement de substitution chez les patients atteints d'immunodéficience secondaire	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 - 4 semaines de façon à obtenir une concentration résiduelle d'IgG d'au moins 5 - 6 g/L
SIDA congénital	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 - 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (< 4 g/L) après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 - 4 semaines de façon à obtenir une concentration résiduelle d'IgG de plus de 5 g/L

Immunomodulation :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 - 1 g/kg ou	le jour 1, la dose pouvant être répétée 1 fois dans les 3 jours
	0,4 g/kg/jour	pendant 2 - 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	pendant 5 jours

Pédiatrie

Flebogamma 10% est contre-indiqué chez les enfants de 2 ans et moins. (Voir **CONTRE-INDICATIONS**.)

La posologie chez l'enfant et l'adolescent (2 à 18 ans) est la même que chez l'adulte, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et ajustée selon le résultat clinique dans les conditions précisées ci-dessus.

Administration

Pour administration par voie intraveineuse.

Flebogamma 10% doit être administré par perfusion intraveineuse à une vitesse de perfusion initiale de 0,01 mL/kg/min pour les 30 premières minutes. Si le médicament est bien toléré, la vitesse de perfusion peut être augmentée graduellement jusqu'à atteindre un maximum de 0,08 mL/kg/min.

On a signalé que la fréquence des effets indésirables des IgIV augmentait avec la vitesse de perfusion. Lors des premières perfusions, la vitesse de perfusion doit être faible. Si aucun effet indésirable ne se manifeste, la vitesse peut par la suite être augmentée progressivement jusqu'à atteindre la vitesse maximale. Chez les patients qui subissent des effets indésirables, il est recommandé de réduire la vitesse lors des perfusions subséquentes et de ne pas dépasser 0,04 mL/kg/min, ou encore d'utiliser une solution d'IgIV à une concentration de 5%. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**.)

Surveiller les signes vitaux du patient pendant toute la durée de la perfusion. Ralentir ou arrêter la perfusion si des effets indésirables se manifestent. Si les symptômes se calment rapidement, on peut reprendre la perfusion à une vitesse plus faible ne causant pas d'inconfort au patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

SURDOSAGE

Le surdosage peut causer une surcharge hydrique et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients exposés à un risque, notamment les patients âgés et les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal.

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre

antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Traitement de substitution : Flebogamma 10% fournit un large éventail d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants dirigés contre une grande variété d'agents pathogènes bactériens et viraux. Flebogamma 10% contient également un ensemble d'anticorps capables de réagir avec des cellules comme les érythrocytes. Le rôle de ces anticorps et le mode d'action des IgG contenues dans Flebogamma 10% n'ont pas encore été complètement élucidés.

Le mode d'action dans les indications autres que le traitement de substitution n'a pas encore été complètement élucidé.

Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : Immunsérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire. Code ATC : J06BA02.

Les solutions d'immunoglobulines humaines normales contiennent principalement des immunoglobulines G (IgG), ainsi qu'un large éventail d'anticorps dirigés contre divers agents infectieux.

Les solutions d'immunoglobulines humaines normales contiennent les anticorps IgG présents dans la population en bonne santé. Elles sont habituellement préparées à partir de pools de plasma provenant d'au moins 1 000 donneurs. La distribution des sous-classes d'immunoglobulines G qu'elles contiennent est à peu de choses près proportionnelle à celle du plasma humain natif.

L'administration de doses adéquates de ce produit médicinal peut ramener des taux anormalement bas d'IgG à des valeurs normales.

Pharmacocinétique

Le processus de fabrication de Flebogamma 10% est le même que pour Flebogamma 5%. La seule différence est l'étape de concentration finale, qui est ajustée pour obtenir une concentration du produit à 5 ou à 10 %, selon le cas. Par conséquent, le profil pharmacocinétique de Flebogamma 5%, déterminé au cours des études cliniques antérieures, s'applique aussi au produit à 100 mg/mL. Néanmoins, certains paramètres pharmacocinétiques pertinents de Flebogamma 10% ont été évalués au cours de l'étude sur l'efficacité et l'innocuité du médicament (IG304).

Une analyse pharmacocinétique détaillée relative aux IgG totales, aux sous-classes d'IgG et aux anticorps dirigés contre des antigènes spécifiquement sélectionnés a été effectuée chez les participants à l'étude de pharmacocinétique.

Dix-neuf sujets ont participé à l'étude de pharmacocinétique. Les participants devaient avoir un taux initial d'IgG < 450 mg/dL. Le taux sérique initial d'IgG était défini comme le taux obtenu chez chaque sujet avant le début de tout traitement habituel par les gammaglobulines (par voie intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire ou par échange plasmatique).

Au cours de l'étude clinique d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Flebogamma 10% chez les patients atteints d'immunodéficience primaire, les paramètres pharmacocinétiques du médicament ont été évalués chez 19 patients 21 ou 28 jours après l'administration. L'analyse pharmacocinétique a été réalisée chez 10 patients recevant Flebogamma 10% à des intervalles posologiques de 21 jours et chez 9 patients recevant le médicament à des intervalles de 28 jours.

La dose moyenne était de 476 mg/kg (intervalle : 339-597) chez les patients recevant le traitement tous les 21 jours et de 496 mg/kg (intervalle : 434-588) chez ceux qui recevaient leurs perfusions tous les 28 jours. Aux fins de l'analyse pharmacocinétique, des échantillons de sang ont été prélevés après la 7^e perfusion dans le groupe où l'intervalle posologique était de 28 jours et après la 9^e perfusion dans le groupe où l'intervalle était de 21 jours. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de Flebogamma 10% relatifs aux IgG totales est présenté au tableau 1. La demi-vie des IgG peut varier considérablement d'un patient à l'autre.

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques des IgG totales chez les patients atteints d'immunodéficience primaire

Paramètre	Intervalle posologique de 3 semaines (n = 10)		Intervalle posologique de 4 semaines (n = 9)	
	Moyenne ± É.-T.	Intervalle	Moyenne ± É.-T.	Intervalle
C _{max} (mg/mL)	19,50 ± 2,83	15,10 - 24,40	20,92 ± 3,66	16,80 - 29,20
AUC _{0-fin} (jour mg/mL)	339,51 ± 45,27	241,12 - 380,21	342,37 ± 39,72	276,83 - 408,25
Clairance (mL/jour)	115 ± 31	81 - 186	144 ± 47	77 - 237
Demi-vie (jours) ^a	34 ± 10	21 - 58	37 ± 13	24 - 59
Concentration résiduelle d'IgG (mg/mL) ^b	9,76 ± 1,65	6,45 - 11,40	8,77 ± 1,26	7,59 - 11,70

a. La demi-vie indiquée est une valeur apparente dérivée d'une période de mesure de 28 jours.

b. Chez les sujets recevant le traitement à intervalles de 3 semaines, la concentration résiduelle moyenne d'IgG était calculée à partir des données obtenues de la 9^e perfusion à la fin de l'étude; chez les sujets recevant le traitement à intervalles de 4 semaines, la moyenne était calculée à partir des données obtenues de la 7^e perfusion à la fin de l'étude.

Conclusions de l'étude de pharmacocinétique

Globalement, les schémas d'évolution des paramètres pharmacocinétiques relatifs aux IgG totales, aux sous-classes d'IgG et aux anticorps IgG dirigés contre des antigènes précis étaient similaires. La demi-vie estimée des IgG totales était d'environ 34 et 37 jours pour les intervalles posologiques de 21 et de 28 jours, respectivement.

De plus, les concentrations résiduelles d'IgG totales et des sous-classes d'IgG se sont maintenues pendant toute la période de traitement par Flebogamma 10%, comme l'ont montré les changements relativement mineurs observés dans ces paramètres durant l'étude et le fait qu'aucune diminution de plus de 50 % de la concentration résiduelle d'IgG totales par rapport aux valeurs enregistrées au moment de la sélection des patients ou de la première perfusion n'a été observée. Ces concentrations résiduelles sont considérées comme offrant une protection aux patients atteints d'immunodéficience; toutes les valeurs individuelles enregistrées étaient bien supérieures à 400 mg/dL, et la valeur moyenne, bien au-dessus de 600 mg/dL.

Les immunoglobulines humaines normales sont immédiatement et complètement biodisponibles dans la circulation du receveur après l'administration intraveineuse. Elles se distribuent de manière relativement rapide entre le plasma et le liquide extravasculaire, y atteignant l'équilibre après environ de 3 à 5 jours.

Flebogamma 10% a une demi-vie d'environ 34 à 37 jours. Cette valeur peut varier d'un patient à l'autre, en particulier chez ceux qui sont atteints d'immunodéficience primaire.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie : Il n'y a aucune différence attendue dans les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents.

Aucune étude n'a été menée précisément sur le sexe, l'origine raciale, l'insuffisance hépatique ni l'insuffisance rénale.

STABILITÉ ET CONSERVATION

La durée de conservation de Flebogamma 10% est de 2 ans si le produit est gardé à une température n'excédant pas les 30 °C.

Ne pas congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit être amené à la température ambiante ou à la température du corps avant d'être administré.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Si la solution est trouble ou contient des dépôts, elle ne doit pas être utilisée.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Flebogamma 10% est une solution d'immunoglobulines humaines normales stérile et prête à l'emploi, pour administration par voie intraveineuse.

Flebogamma 10% est présenté dans une fiole de verre de type II, fermée par un bouchon de caoutchouc butyle. Les quantités offertes sont présentées au tableau 2.

Tableau 2. Présentations de Flebogamma 10% offertes

Quantité	Protéines (g)
50 mL	5
100 mL	10
200 mL	20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Flebogamma 10%
Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Caractéristiques du produit

Flebogamma 10% est une solution à 10 %, stérile, conçue pour l'administration par voie intraveineuse, ayant pour ingrédient actif des immunoglobulines humaines normales obtenues à partir de plasma humain soumis à un processus de fractionnement basé sur la méthode de Cohn.

Le plasma utilisé dans la fabrication de ce produit n'a été recueilli que dans des établissements de transfusion approuvés par la Food and Drug administration (FDA) des États-Unis. Le fractionnement peut être effectué en partie par un autre fabricant titulaire d'une licence.

Flebogamma 10% est obtenu par un procédé de purification produisant des molécules d'IgG non modifiées (possédant un fragment Fc pleinement fonctionnel et les sites de liaison aux antigènes correspondants) et présentant un taux de pureté de près de 100 %. Par conséquent, le produit ne contient que très peu de protéines non désirées pouvant être à l'origine de problèmes d'innocuité imprévus. Le profil de protéines non désirées résiduelles est comparable à celui que l'on obtient dans d'autres produits commercialisés.

Inactivation virale

Un certain nombre de précautions sont prises afin d'assurer l'innocuité virale des produits dérivés du plasma, comme la sélection des donneurs et l'examen des dons de plasma. En outre, plusieurs étapes du processus de fabrication peuvent contribuer à l'innocuité du produit final. L'efficacité de ces étapes d'inactivation ou d'élimination des virus présents est évaluée lors d'études de validation consistant à soumettre des échantillons contaminés au processus de clairance virale, en utilisant un modèle à petite échelle du processus de fabrication.

Le plasma utilisé dans la fabrication de Flebogamma 10% est obtenu de donneurs de plasma-aphérèse et recueilli dans des centres des États-Unis approuvés par la FDA. Il est systématiquement examiné et doit au minimum être non réactif ou obtenir un résultat négatif au test des acides nucléiques (TAN) pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, les anticorps des virus de l'hépatite C, du VIH-1 et du VIH-2, ainsi que pour les virus des hépatites B et C et le VIH.

Le processus de fabrication de Flebogamma 10% comprend les étapes d'inactivation/élimination des virus suivantes :

- Pasteurisation à 60 °C pendant 10 heures
- Traitement par solvant-détergent pendant 6 heures
- Nanofiltration séquentielle double sur filtres Planova de 20 nm

Le processus de purification comprend également d'autres étapes pouvant contribuer à éliminer ou à inactiver une charge virale théorique potentiellement contaminatrice, notamment :

- Précipitation de la fraction I
- Précipitation des fractions II + III
- Précipitation par le polyéthylène glycol à 4 %
- Traitement à pH 4 à 37 °C pendant 4 heures

Toutes les étapes d'inactivation/élimination des virus ont été validées en utilisant les virus ciblés ou des virus modèles pour lesquels un facteur de réduction virale quantifiable était attendu, sur la base de données bibliographiques ou de l'expérience de Grifols acquise dans le traitement d'autres produits dérivés du plasma.

Les virus suivants ont été sélectionnés pour les études visant à évaluer la capacité d'élimination des virus du processus de fabrication des immunoglobulines humaines pour administration intraveineuse (IGIV3I) :

- A) Virus modèle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2)**
Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)
- B) Virus modèle des *Herpesvirus* et d'autres virus enveloppés à ADN double brin (y compris le virus de l'hépatite B)**
Virus de la pseudorange et virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine
- C) Virus modèle du virus de l'hépatite C et du virus du Nil occidental (VNO)**
Virus de la diarrhée virale bovine, virus Sindbis et virus du Nil occidental (VNO)
- D) Virus modèle du virus de l'hépatite A**
Virus de l'encéphalomyocardite
- E) Virus modèle du parvovirus B19**
Parvovirus porcin (PVP)
- F) Autres virus modèles utilisés dans l'étape de nanofiltration**
Virus simien 40, echovirus 11, entérovirus bovin

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan des essais

Immunodéficience primaire

Tableau 3. Résumé des caractéristiques démographiques des participants à l'essai clinique sur l'immunodéficience primaire

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IG304	Étude visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité thérapeutique et les paramètres pharmacocinétiques de Flebogamma 10% Étude clinique ouverte et multicentrique	IGIV3I à 10 % à raison de 300 à 600 mg/kg/perfusion toutes les 3 ou 4 semaines pendant 12 mois Perfusion intraveineuse	Patients inscrits : 46 Patients ayant terminé l'étude : 37 Patients ayant participé à l'analyse pharmacocinétique détaillée : 19	36,8 (6 - 65)	Masculin : 30 Féminin : 16

Étude IG304

L'étude clinique IG304 était conçue pour évaluer de 45 à 50 sujets, environ, atteints de troubles d'immunodéficience primaire et ayant besoin d'un traitement de substitution des anticorps, qui avaient reçu à cette fin des immunoglobulines par voie intraveineuse à une dose constante pendant au moins 3 mois avant leur inscription à l'étude. La durée de la participation à l'étude était de 12 mois (de 13 à 17 perfusions, selon l'intervalle posologique établi pour chaque patient).

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le nombre d'infections bactériennes graves par patient par année, pour les types d'infection suivants : pneumonie bactérienne, bactériémie/septicémie, ostéomyélite/arthritis septique, abcès viscéraux et méningite bactérienne.

Le taux d'infections bactériennes graves par patient par année était estimé en divisant le nombre total d'infections bactériennes graves observées au cours de l'étude par le nombre total d'années-patients (jours de participation à l'étude/365).

Sur la base de la durée du suivi (en années) des 46 patients appartenant à la population en intention de traiter et du nombre total (1) d'infections bactériennes graves, le taux d'infections estimé était de 0,025 infections bactériennes graves/patient/année, avec un intervalle de confiance à 98 % de 0,001-0,133.

Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques sur le PTI

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IG202	Étude visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Flebogamma 10% chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique Étude ouverte, multicentrique, non contrôlée	Flebogamma 10% à raison de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs ou de 1 g/kg/jour pendant une période de 2 jours consécutifs Perfusion intraveineuse	18 patients inscrits	43,7 ans (20 - 77)	Masculin : 6 Féminin : 12
IG0601	Étude visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Flebogamma 10% chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique Étude ouverte, multicentrique, non contrôlée	Flebogamma 10% à raison de 1 g/kg/jour pendant 2 jours consécutifs, pour une dose totale de 2 g/kg Perfusion intraveineuse	58 patients inscrits	33,2 ans (3 - 70)	Masculin : 19 Féminin : 39

Étude IG202

L'**étude clinique IG202** était conçue pour évaluer des patients atteints d'un PTI chronique, chez qui la numération plaquettaire était $\leq 20 \times 10^9/L$. Le protocole prévoyait l'inscription de 20 patients au total. Chaque patient recevait au total 2 g/kg de Flebogamma 10% administrés en doses fractionnées sur une période de 2 ou de 5 jours par voie intraveineuse. Tous les patients faisaient l'objet d'un suivi de 3 mois à la suite de la première perfusion.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la réponse au traitement, définie par une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ à n'importe quel moment au cours de la période d'étude. L'efficacité était principalement mesurée par la proportion de patients ayant répondu au traitement. Si un patient recevait d'autres traitements par les corticoïdes ou des agents immunosuppresseurs au cours des 3 mois de suivi, le taux de plaquettes mesuré pendant la prise de ces médicaments n'était pas pris en considération au moment de déterminer si le patient répondait ou non au traitement.

Dix-huit patients au total ont été inscrits, et tous ont participé à l'étude jusqu'au bout, aucun ne s'étant retiré avant la fin. Tous les sujets ayant reçu au moins 1 perfusion ont été inclus dans la population en intention de traiter (n = 18), sur laquelle ont porté les analyses d'efficacité et d'innocuité. Une réponse au traitement par Flebogamma 10%, administré sur des périodes de 2 ou de 5 jours, a été observée chez 13 des 18 sujets (72,2 %) atteints de PTI chronique, et le traitement a été bien toléré.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la réponse au traitement, définie par l'atteinte d'une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ à n'importe quel moment au cours de la période d'étude. Dans la population en intention de traiter (n = 18), 13 sujets (72,2 %) ont répondu à ce critère.

Étude IG0601

L'étude clinique **IG0601** visait le recrutement de 75 sujets des deux sexes, âgés de 3 à 70 ans et ayant reçu un diagnostic de PTI, afin de disposer de 67 sujets évaluable. Les enfants et adolescents devaient compter au maximum pour 25 % (pas plus de 18 sujets) du nombre total de sujets à recruter (n = 75).

Après l'inscription à l'étude, Flebogamma 10% était administré par perfusion intraveineuse à une dose de 1 g/kg/jour pendant 2 jours consécutifs, pour une dose totale de 2 g/kg.

Au total, 58 sujets des deux sexes (46 adultes et 12 enfants et adolescents), âgés de 3 à 70 ans et ayant reçu un diagnostic de PTI chronique, ont été inscrits à l'étude **IG0601** et traités (population en intention de traiter modifiée) par Flebogamma 10%.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse au traitement, défini comme la proportion de sujets traités chez qui la numération plaquettaire passait de $\leq 20 \times 10^9/L$ à $\geq 50 \times 10^9/L$ entre le début de l'étude et le jour 8 ± 1 (le jour de la première perfusion étant le jour 1). Le taux de réponse au traitement a été de 81 % (47/58) dans la population en intention de traiter modifiée; il était de 76,1 % (35/46) chez les adultes et de 100 % (12/12) chez les enfants et adolescents (population en intention de traiter modifiée).

Syndrome de Guillain-Barré

Les données à l'appui de l'utilisation de Flebogamma 5 % dans le traitement du syndrome de Guillain-Barré proviennent d'un examen systématique d'essais cliniques offrant des données probantes de qualité modérée (13).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique.**

TOXICOLOGIE

Les résultats d'études de toxicité aiguë n'ont montré aucun décès, ni chez les souris ni chez les rats, et ce, même si les doses utilisées lors de ces études étaient égales ou supérieures aux doses maximales administrées chez l'humain, et que le débit de perfusion était de 6 à 30 fois supérieur aux débits maximaux recommandés chez l'humain. Aucun effet indésirable pertinent touchant l'appareil respiratoire, l'appareil circulatoire, les reins, le système nerveux autonome, le système nerveux central, l'activité somatomotrice et le comportement n'a été attesté chez les souris et les rats traités.

Enfin, l'absence de décès lors des études de toxicologie précliniques sur Flebogamma et l'absence de tout effet indésirable confirmé et pertinent touchant l'appareil respiratoire, l'appareil circulatoire, les reins, le système nerveux autonome, le système nerveux central, l'activité somatomotrice et le comportement chez les souris et les rats traités attestent l'innocuité de Flebogamma, en vue des études cliniques chez l'humain.

RÉFÉRENCES

1. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1788-94.
2. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM *et al.* Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;15:3789.
3. Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992;339:662-4.
4. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y *et al.* In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIG) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmune* 1999;13:129-35.
5. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-62.
6. Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET *et al.* Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 1994;121:305-6.
7. Tan E, Hajinazarian M, Bay W *et al.* Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993;50:137-9.
8. Rizk A, Gorson KC, Kenney L *et al.* Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41:264-8.
9. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (review). *The Cochrane Library* 2012;7: CD002063.

LISEZ CE FEUILLET POUR UN USAGE SÛR ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

FLEBOGAMMA® 10% Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Flebogamma 10%** et à chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne donne pas toute l'information sur ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Flebogamma 10%**.

Mises en garde et précautions importantes

- Les solutions d'immunoglobulines (humaines) pour administration par voie intraveineuse ont été associées à des cas d'insuffisance rénale. Si vous avez une maladie rénale ou le diabète, êtes âgé de plus de 65 ans, êtes gravement déshydraté, êtes atteint de maladies appelées septicémie et paraprotéïnémie ou prenez des médicaments que l'on vous a dit pouvoir endommager vos reins, dites-le à votre professionnel de la santé.
- Flebogamma 10% et d'autres solutions d'immunoglobulines (humaines) pour administration intraveineuse ont été associés à la destruction prématurée des globules rouges, une affection connue sous le nom d'anémie hémolytique. Si vous prenez des antibiotiques, avez eu une greffe de rein ou des transfusions de sang ou avez des antécédents de troubles sanguins, dites-le à votre professionnel de la santé.
- Les solutions d'immunoglobulines (humaines) pour administration par voie intraveineuse ont été associées à des problèmes cardiovasculaires, comme la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et la thrombose (formation de caillots de sang dans des vaisseaux sanguins). Si vous présentez des facteurs de risque de ce type d'affections, dites-le à votre médecin. Ces facteurs de risque comprennent l'obésité, un âge avancé, une tension artérielle élevée, le diabète ou des antécédents de maladie du cœur. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Pourquoi Flebogamma 10% est-il utilisé?

Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) dans les cas suivants :

- Chez les patients atteints d'immunodéficience primaire (affection congénitale caractérisée par un manque d'anticorps);
- En cas d'hypogammaglobulinémie (faible taux d'immunoglobulines dans le sang) et d'infections bactériennes à répétition chez les patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique (cancer du sang caractérisé par une trop grande production de globules blancs), après l'échec de traitements préventifs par les antibiotiques;

- En cas d'hypogammaglobulinémie et d'infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome (tumeur composée de cellules dérivées de la moelle osseuse) qui n'ont pas réagi à l'immunisation anti-pneumococcique;
- En cas d'hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (c'est-à-dire ayant reçu des cellules souches d'une autre personne);
- Chez les enfants et les adolescents atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), pour prévenir des infections pouvant entraîner des complications.

Traitement de certains troubles auto-immuns (immunomodulation) chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) dans les cas suivants :

- Thrombocytopénie immune primaire (réduction importante du nombre de plaquettes dans le sang; les plaquettes jouent un rôle important dans le processus de coagulation du sang, et une réduction de leur nombre peut causer des saignements et des ecchymoses). Le médicament est aussi utilisé chez les patients à risque élevé de saignements ou avant une chirurgie, pour augmenter le nombre de plaquettes dans le sang;
- Syndrome de Guillain-Barré (affection au cours de laquelle le système immunitaire endommage les nerfs et les empêche de fonctionner adéquatement);

Comment Flebogamma 10% agit-il?

Flebogamma 10% contient des immunoglobulines humaines normales. Il appartient à la classe de médicaments appelés immunoglobulines pour administration par voie intraveineuse, qui sont utilisés pour traiter certaines affections lorsque le système de défense de l'organisme contre les maladies ne fonctionne pas adéquatement.

Quels sont les ingrédients de Flebogamma 10%?

Ingrédients médicinaux : immunoglobulines humaines normales.

Ingrédients non-médicinaux : sorbitol et eau pour injection.

Flebogamma 10% est offert dans les formes posologiques suivantes :

Flebogamma 10% est une solution pour perfusion à 100 mg/mL et est offert dans les concentrations suivantes : 5 g dans 50 mL de solution, 10 g dans 100 mL et 20 g dans 200 mL.

Ne prenez pas Flebogamma 10% si :

- vous êtes allergique aux immunoglobulines humaines normales ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament;
- votre sang ne contient pas assez d'immunoglobulines du type IgA ou si vous avez des anticorps anti-IgA;
- si vous présentez une intolérance au fructose, un trouble héréditaire très rare caractérisé par l'absence de l'enzyme responsable de la dégradation du fructose. Comme l'intolérance héréditaire au fructose pourrait ne pas encore avoir été diagnostiquée chez les nourrissons et les jeunes enfants (2 ans et moins) et qu'elle pourrait leur être fatale, il ne faut pas leur administrer ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Flebogamma 10%, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, le cas échéant, notamment :

- si vous avez une hypo- ou une agammaglobulinémie (faible taux d'immunoglobulines dans le sang) avec ou sans déficit en IgA;
- si vous prenez Flebogamma 10% pour la première fois, si vous le prenez à la place d'une autre solution d'immunoglobulines humaines normales pour administration intraveineuse que vous preniez auparavant ou s'il y a longtemps (p. ex., plusieurs semaines) que vous avez eu votre dernière perfusion. Si tel est le cas, vous ferez l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à une heure après la perfusion afin de détecter d'éventuels effets secondaires.

Les réactions allergiques à ce produit sont rares. Vous pourriez en avoir une particulièrement si votre sang ne contient pas suffisamment d'immunoglobulines de type IgA ou si vous avez des anticorps anti-IgA.

Certains effets indésirables se produisent plus souvent dans les cas où la vitesse de perfusion est élevée.

Effets sur les analyses sanguines

Lorsque vous recevez Flebogamma 10%, le médicament peut interférer pendant un certain temps avec les résultats de certaines analyses sanguines (tests sérologiques). Si vous subissez des tests de sang après avoir reçu Flebogamma 10%, dites à l'analyste ou à votre médecin que vous avez pris ce médicament.

Mises en garde spéciales concernant l'innocuité

Lorsque des médicaments sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humains, certaines mesures sont mises en place pour prévenir les infections qui pourraient être transmises aux patients qui les reçoivent. Ces mesures comprennent la sélection rigoureuse des donneurs de sang et de plasma, afin de s'assurer d'exclure ceux qui pourraient être porteurs d'agents infectieux, et l'analyse de chaque don de sang et des pools de plasma afin d'y détecter tout signe de la présence de virus ou d'infection. Les fabricants de ces produits intègrent également des étapes d'inactivation ou d'élimination des virus au processus de traitement du sang ou du plasma. Toutefois, malgré ces mesures, la possibilité de transmettre des infections lorsque l'on administre des produits médicaux préparés à partir de sang ou de plasma humains ne peut être complètement exclue. Cela s'applique également aux virus et autres types d'agents infectieux inconnus ou émergents.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre la transmission des virus enveloppés, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), de même que celle du virus de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19, qui sont tous deux des virus non enveloppés.

Les immunoglobulines n'ont pas été associées à l'hépatite A ni à l'infection par le parvovirus B19, peut-être parce que les anticorps contre ces infections que contiennent ces produits contribuent à protéger les patients.

Il est fortement recommandé que le nom et le numéro de lot du produit soient pris en note chaque fois que vous recevez une dose de Flebogamma, afin de garder au dossier les lots de produits utilisés dans votre cas.

Autres mises en garde à connaître :

Enfants et adolescents

Les signes vitaux (température corporelle, tension artérielle, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) doivent être surveillés durant la perfusion de Flebogamma 10%.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes une femme et que vous êtes enceinte ou allaitez, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez des conseils à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Les patients peuvent avoir des réactions (p. ex., des étourdissements ou des nausées) durant le traitement qui peuvent nuire à la capacité de conduire une voiture ou d'utiliser de la machinerie.

Flebogamma 10% contient du sorbitol

Chaque mL de ce produit médicamenteux contient 50 mg de sorbitol. Les rares patients atteints de problèmes héréditaires d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Chez les autres patients, en cas d'administration du médicament par inadvertance alors qu'une intolérance au fructose est soupçonnée, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la glycémie doit être ramenée à son taux normal, et le fonctionnement des organes doit être stabilisé par des soins intensifs.

Indiquez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Flebogamma 10% :

Effets sur les vaccins : Flebogamma 10% peut réduire l'efficacité de certains types de vaccins (vaccins antiviraux vivants atténués). Il faut laisser s'écouler jusqu'à trois mois après la prise du médicament avant de recevoir des vaccins contre la rubéole, les oreillons et la varicelle, et jusqu'à un an avant de recevoir un vaccin contre la rougeole.

Comment prendre Flebogamma 10% :

Flebogamma 10% s'administre par injection dans les veines (administration intraveineuse).

Dose habituelle :

La dose que vous recevrez dépendra de votre maladie et de votre poids et sera déterminée par votre médecin.

Au début de l'administration, vous recevrez Flebogamma 10% à une faible vitesse de perfusion (0,01 mL/kg/min). Selon votre degré de confort, le médecin pourrait ensuite décider d'augmenter graduellement la vitesse de perfusion (jusqu'à 0,08 mL/kg/min).

Surdosage :

Si vous recevez une plus grande quantité de Flebogamma 10% que vous n'auriez dû, vous pourriez faire de la rétention d'eau. Cela risque particulièrement d'arriver si vous êtes un patient exposé à un risque, c.-à-d., un patient âgé ou ayant des problèmes rénaux.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Sans objet.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Flebogamma 10%?

Les paragraphes qui suivent ne présentent pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir après avoir reçu Flebogamma 10%. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de la monographie.

Dans des cas rares et isolés, les effets secondaires qui suivent ont été signalés chez des patients ayant reçu des solutions d'immunoglobulines :

- Chute soudaine de la tension artérielle et, dans des cas isolés, choc anaphylactique (dont les signes et symptômes sont, entre autres : éruption cutanée, hypotension, palpitations, respiration sifflante, toux, éternuements et difficulté à respirer), même chez des patients n'ayant montré aucun signe d'hypersensibilité lors de perfusions antérieures;
- Cas de méningite passagère (dont les symptômes sont : maux de tête, sensibilité ou intolérance à la lumière, raideur de la nuque);
- Cas de réduction passagère du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique réversible/hémolyse);
- Cas de réactions cutanées passagères (effets secondaires touchant la peau);
- Augmentation du taux sérique de créatinine (ce taux permet d'évaluer le fonctionnement des reins) et/ou insuffisance rénale aiguë (dont les symptômes sont : douleurs au bas du dos, fatigue, diminution de la quantité d'urine produite);

- Réactions thromboemboliques, par exemple, infarctus du myocarde (sensation d'oppression autour de la poitrine, accompagnée de l'impression que le cœur bat trop vite), accident vasculaire cérébral (faiblesse des muscles du visage, des bras ou des jambes, difficulté à parler ou à comprendre ce que disent les autres), embolie pulmonaire (souffle court, douleur à la poitrine et fatigue), thrombose veineuse profonde (douleur et enflure dans les extrémités).
- Des cas de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel ont été signalés chez des patients ayant reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter d'éventuelles réactions indésirables de nature pulmonaire.

Autres effets secondaires signalés au cours des études cliniques sur Flebogamma 10% :

Très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- maux de tête

Courants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- tachycardie (accélération du rythme cardiaque)
- hypotension (basse pression sanguine)
- nausées
- maux de dos
- myalgie (douleurs musculaires)
- douleur
- fièvre (augmentation de la température du corps)
- grelottement (dû à une sensation de froid) ou frissons

Peu courants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- influenza (grippe)
- infection urinaire
- baisse des taux de globules rouges et de globules blancs
- anorexie (perte d'appétit)
- étourdissements (mal des transports)
- syndrome radiculaire (douleur au cou ou au dos et autres symptômes comme des engourdissements, des picotements et une faiblesse dans les bras ou les jambes)
- syncope vasovagale (perte de conscience temporaire)
- tremblements
- conjonctivite (inflammation de la conjonctive, dans les yeux)
- maculopathie (maladie de la macula, dans la rétine, dans les yeux)
- photophobie (sensibilité excessive à la lumière)
- maux d'oreilles
- vertiges
- hausse ou baisse de la tension artérielle
- rougissement du visage
- hématome
- thrombose
- écoulement postnasal (quantité excessive de mucus)

- douleur aux sinus
- respiration sifflante
- douleurs abdominales (y compris douleurs à la partie supérieure de l'abdomen et ballonnements)
- diarrhée
- flatulences
- vomissements
- acné
- ecchymoses (gros bleus sur la peau)
- érythème (rougeur de la peau)
- prurit (démangeaisons)
- rash (éruption cutanée)
- arthralgie (douleur aux articulations)
- spasmes ou rigidité musculaires
- douleur au cou
- douleur dans les extrémités
- inconfort/douleur dans la poitrine
- sensation de froid
- réaction liée à la perfusion et réaction au point d'injection (érythème et douleur au point d'injection)
- fatigue
- sensation de nervosité
- symptômes pseudogrippaux (ressemblant à ceux de la grippe)
- malaise
- œdème périphérique
- baisse du taux d'hémoglobine
- augmentation de la fréquence cardiaque

Fréquence inconnue (ne pouvant être estimée d'après les données offertes) :

- dyspnée (difficulté à respirer)

Autres effets secondaires chez les enfants et les adolescents

On a observé que les maux de tête, les frissons, la fièvre, les nausées, les vomissements, la baisse de la tension artérielle, l'augmentation de la fréquence cardiaque et les maux de dos étaient proportionnellement plus fréquents chez les enfants que chez les adultes. Une cyanose (manque d'oxygène dans le sang) a été signalée chez un enfant, alors qu'aucun cas n'était observé chez les adultes.

Si vous avez des symptômes ou des effets indésirables dont il n'est pas question ici ou qui sont suffisamment graves pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez un professionnel de la santé.

Déclaration d'effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'usage sûr des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre de désigner de nouveaux effets secondaires et de modifier les renseignements sur l'innocuité du produit.

Il y a trois façons de signaler des effets secondaires :

- Faire une déclaration en ligne sur le site [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Canada Vigilance Program
Santé Canada, Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa, ON
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du patient sont disponibles sur le site [MedEffet](#).

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage de carton après « EXP ».

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C. Ne pas congeler.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des dépôts.

Ne jetez aucun médicament dans le lavabo ou la toilette ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous ne vous servez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Flebogamma 10% :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pourrez l'obtenir en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant (www.grifols.ca) ou en téléphonant au 1-800-482-5226.

Ce feuillet a été rédigé par :

Instituto Grifols, S.A. (fabricant)
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
E-08150 Barcelone
Espagne

Grifols Canada Ltée (importateur et distributeur)
5060 Spectrum Way, bureau 405
Mississauga, Ontario
L4W 5N5

Dernière révision : Août 2017