

## MONOGRAPHIE

### **FLEBOGAMMA<sup>®</sup> 5%**

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Solution pour perfusion à 50 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 ».]

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
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 .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE .....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES .....	24
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>26</b>

## FLEBOGAMMA<sup>®</sup> 5%

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, 50 mg/mL	Sorbitol <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

#### DESCRIPTION

Flebogamma 5% 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 5% 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'IgG<sub>1</sub>, 28,5 % d'IgG<sub>2</sub>, 2,7 % d'IgG<sub>3</sub> et 2,2 % d'IgG<sub>4</sub>. Flebogamma 5% contient des traces d'IgA (habituellement moins de 50 µg/mL) et des traces de sodium et d'IgM.

Flebogamma 5% contient 5 g d'immunoglobuline humaine normale et 5 g de D-sorbitol (comme agent stabilisant) dans 100 mL d'eau pour injection, ainsi que ≤ 1 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 5% 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 5% 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 5% 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 5% 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 décès<sup>1</sup> 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 5% 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 5% 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 humain 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<sup>2-5</sup>. Une anémie hémolytique peut survenir à la suite d'un traitement par les IgIV en raison d'une séquestration accrue des globules rouges<sup>6</sup>. (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<sup>7-10</sup>. 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 mm<sup>3</sup> 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 possible<sup>11</sup>.

## **Appareil respiratoire**

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été signalés à la suite de traitements par les IgIV<sup>12</sup>. 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 5% 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 5% ne doit pas être administré aux patients atteints d'intolérance héréditaire au fructose.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

Les effets de Flebogamma 5% 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 5% n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 ans.

**Pédiatrie (enfant 3 - 17 ans) :** Flebogamma 5% a été évalué chez 29 enfants atteints d'immunodéficiency primaire. 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 5% 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 5%, 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 5%, 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 5% ont été menés : dans deux cas, le médicament était administré comme traitement de substitution chez des patients atteints d'immunodéficience primaire (une étude chez les adultes et les enfants de plus de 10 ans et l'autre chez les enfants de 2 à 16 ans), et dans le troisième cas, comme traitement immunomodulateur chez des patients adultes atteints d'un purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI). Quarante-six patients ont été inscrits au premier essai, et 41 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. Vingt-quatre enfants et adolescents ont été inscrits au deuxième essai, au cours duquel ils recevaient une dose totale de 300 à 800 mg/kg/mois par voie intraveineuse tous les 21 ou 28 jours, pendant 12 mois. Au total, 20 patients ont été inscrits au troisième essai (PTI). Les patients recevaient une dose totale de 400 mg/kg de poids corporel pendant 5 jours consécutifs et étaient suivis pendant 3 mois. Par conséquent, 90 sujets d'étude ont été exposés à Flebogamma 5% et ont reçu 1 223 perfusions au total. 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

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 5%**

<b>Classification par système organique selon la terminologie du MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Troubles du système nerveux	Céphalées	Courants
	Étourdissements	Peu courants
Troubles vasculaires	Hypotension, hypertension, hypertension diastolique, fluctuations de la tension artérielle	Peu courants
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Bronchite, toux, respiration sifflante	Peu courants
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes	Peu courants
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Urticaire, rash prurigineux, dermatite de contact	Peu courants
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Dorsalgie, arthralgie, myalgie, crampes musculaires	Peu courants

<b>Classification par système organique selon la terminologie du MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Pyrexie, réaction au point d'injection	Courants
	Grelottement, asthénie, douleur, inflammation au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, enflure au point d'injection, migration d'un implant	Peu courants
Épreuves de laboratoire	Résultat positif au test de Coombs, baisse de la tension artérielle systolique, hausse de la tension artérielle systolique, hausse de la température corporelle	Peu courants

### Pédiatrie

Les résultats relatifs à l'innocuité obtenus chez 29 enfants et adolescents (ceux de 17 ans et moins) ayant participé aux études sur l'immunodéficiência primaire ont été évalués. On a observé que les céphalées, la pyrexie, la tachycardie et l'hypotension étaient proportionnellement plus fréquentes chez les enfants que 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 5% 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.

## **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 :

<b>Indication</b>	<b>Dose</b>	<b>Fréquence des perfusions</b>
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 0,4 g/kg/jour	le jour 1, la dose pouvant être répétée 1 fois dans les 3 jours  pendant 2 - 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	pendant 5 jours

### *Pédiatrie*

Flebogamma 5% 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 5% doit être administré par perfusion intraveineuse à une vitesse de perfusion initiale de 0,01 à 0,02 mL/kg/min pour les 30 premières minutes. Si le médicament est bien

toléré (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**), la vitesse de perfusion peut être augmentée graduellement jusqu'à atteindre un maximum de 0,1 mL/kg/min.

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 5% fournit un large éventail d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants dirigés contre une grande variété d'agents pathogènes bactériens et viraux. Flebogamma 5% 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 5% 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 médicamenteux peut ramener des taux anormalement bas d'IgG à des valeurs normales.

### Pharmacocinétique

Des paramètres pharmacocinétiques pertinents de Flebogamma 5% ont été évalués au cours de l'étude sur l'efficacité et l'innocuité du médicament (IG201). L'étude de pharmacocinétique nécessitait la participation d'au moins 15 sujets. 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).

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.

Au cours d'une étude clinique d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Flebogamma 5% chez les patients atteints d'immunodéficience primaire, le médicament a été administré par perfusion intraveineuse (300-600 mg/kg) toutes les 3 (n = 8) ou 4 (n = 12) semaines pendant 12 mois. Les paramètres pharmacocinétiques des IgG totales ont été déterminés après la 7<sup>e</sup> perfusion dans le groupe où l'intervalle posologique était de 3 semaines et après la 5<sup>e</sup> perfusion dans le groupe où l'intervalle était de 4 semaines (voir le tableau 1 ci-dessous).

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

Paramètre	Intervalle posologique de 3 semaines (n = 8)		Intervalle posologique de 4 semaines (n = 12)	
	Moyenne [intervalle]	É.-T.	Moyenne [intervalle]	É.-T.
C <sub>max</sub> (mg/dL)	1 929 [1 300 - 2 420]	441	2 069 [1 590 - 2 800]	338
AUC <sub>0 - fin</sub> (jour mg/dL)	31 159 [20 458 - 40 104]	6 572	32 894 [27 650 - 41 814]	3 886
Clairance (mL/jour)	139 [81 - 243]	57	109 [59 - 161]	33
Demi-vie (jours) <sup>a</sup>	30 [19 - 41]	9	32 [25 - 39]	5
Concentration résiduelle d'IgG (mg/dL) <sup>b</sup>	951,38 [773,17 - 1 143,15]	132,42	899,89 [776,70 - 1 137,14]	92,03

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 7<sup>e</sup> 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 5<sup>e</sup> perfusion à la fin de l'étude. La valeur présentée dans ce tableau est la moyenne des moyennes obtenues chez les patients.

Trois adolescents (âgés de 16 ans et moins) ont participé à l'étude d'évaluation des paramètres pharmacocinétiques; tous trois appartenaient au groupe de traitement administré à intervalles de 3 semaines. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été notée entre les résultats obtenus chez les sujets adultes et adolescents.

## 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 31 jours pour les deux intervalles posologiques.

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 5%, 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.

Pour résumer, les résultats obtenus sur le traitement par Flebogamma 5% ont montré un profil pharmacocinétique semblable à celui de Flebogamma (une solution d'IgIV de Grifols utilisée en clinique depuis 1992) et d'autres solutions d'IgIV. En outre, les concentrations résiduelles d'IgG étaient comparables à celles que l'on observait après les traitements précédents et bien au-dessus des valeurs minimales considérées comme offrant une protection.

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 5% a une demi-vie d'environ 30 à 32 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 5% 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 5% est une solution d'immunoglobulines humaines normales stérile et prête à l'emploi, pour administration par voie intraveineuse.

Flebogamma 5% 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 5% offertes**

<b>Quantité</b>	<b>Protéines (g)</b>
10 mL	0,5
50 mL	2,5
100 mL	5
200 mL	10
400 mL	20

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre : Flebogamma 5%  
Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

#### **Caractéristiques du produit**

Flebogamma 5% est une solution à 5 %, 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 5% 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 5% 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 5% 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 aux essais cliniques 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
IG201	Étude visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques de Flebogamma 5% dans le traitement de substitution chez les patients atteints de troubles d'immunodéficience primaire Étude clinique ouverte et multicentrique	IGIV3I à 5 % à raison de 300 à 600 mg/kg tous les 21 ou 28 jours  Perfusion intraveineuse	Patients inscrits : 46  Patients ayant terminé l'étude : 41  Patients ayant participé à l'analyse pharmacocinétique détaillée : 20	38,9 (15 - 75)	Masculin : 29 Féminin : 17
IG0705	Étude clinique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Flebogamma 5% dans le traitement de substitution chez les enfants et adolescents atteints de troubles d'immunodéficience primaire	IGIV3I à 5 % à raison de 262 à 625 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines  Perfusion intraveineuse	Patients inscrits : 24  Patients ayant terminé l'étude: 19	9,0 (2-16)	Masculin : 19 Féminin : 5

#### Étude IG201

L'étude clinique **IG201** 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.

Pour estimer le taux d'infection et déterminer une borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % appropriée, un modèle linéaire généralisé de régression de Poisson a été utilisé. Le taux d'infection pour chaque sujet a été calculé en divisant le nombre d'événements infectieux par la durée totale du suivi.

Étant donné que les sujets d'étude étaient répartis pour recevoir le traitement selon l'un ou l'autre des deux différents intervalles posologiques (perfusions toutes les 3 semaines ou toutes les 4 semaines), la dose devait être ajustée afin d'assurer que les patients reçoivent approximativement la même dose totale annuelle. Par conséquent, les sujets du groupe de perfusion à intervalles de 3 semaines recevaient lors de chaque perfusion 75 % de la dose administrée mensuellement (aux 4 semaines) dans l'autre groupe. En considérant la dose totale annuelle, on obtenait une dose moyenne de 451 mg/kg/mois chez les sujets recevant une perfusion toutes les 3 semaines (n = 13, intervalle : 288-588 mg/kg/mois) et de 448 mg/kg/mois chez les sujets recevant une perfusion toutes les 4 semaines (n = 33, intervalle : 298-591 mg/kg/mois).

Durant la période d'étude, le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves, soit la pneumonie bactérienne, la bactériémie/septicémie, l'ostéomyélite/arthritis septique, les abcès viscéraux et la méningite bactérienne par sujet par année était de 0,021 (avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 98 % de 0,112). Un sujet a subi un épisode de pneumonie bactérienne, et aucun autre épisode d'infection bactérienne grave n'a été signalé.

### **Étude IG0705**

L'**étude clinique IG0705** était conçue pour évaluer 25 enfants et adolescents en vue de déterminer si l'efficacité, l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques du produit différaient de quelque façon que ce soit des caractéristiques observées lors de l'étude pivot précédente sur ce produit (IG201).

Le principal objectif de cette étude était de déterminer si Flebogamma 5% était efficace chez les enfants et les adolescents conformément aux exigences minimales établies par la FDA (pas plus de 1 infection bactérienne grave par sujet par année).

Le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves, soit la pneumonie bactérienne, la bactériémie/septicémie, l'ostéomyélite/arthritis septique, les abcès viscéraux et la méningite bactérienne par sujet par année était de 0,051 (avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % de 0,53). Un sujet a présenté 1 épisode de pneumonie bactérienne, et aucun autre épisode d'infection bactérienne grave n'a été signalé.

## Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)

**Tableau 6. 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 5% chez les patients ayant reçu un diagnostic de purpura thrombocytopénique idiopathique Étude ouverte, multicentrique, non contrôlée	IGIV3I à 5 % à raison de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs Perfusion intraveineuse	20 patients	47 ans (18 - 85)	Masculin : 7 Féminin : 13

### **Étude IG202**

L'**étude clinique IG202** était conçue pour évaluer 20 patients atteints d'un PTI chronique, chez qui la numération plaquettaire était de moins de  $20 \times 10^9/L$ . La durée de la participation était de 3 mois suivant la première perfusion de Flebogamma 5%.

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. 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.

Vingt patients ont été inscrits à l'**étude IG202** et ont reçu au moins 1 perfusion de Flebogamma 5%. Dix-neuf patients (95 %) ont participé à l'étude jusqu'à la fin, et 1 patiente (5 %) a été retirée de l'étude parce qu'elle n'était pas atteinte d'un purpura thrombocytopénique idiopathique, tel que déclaré après le début du traitement par Flebogamma 5%. Les patients ont reçu 97 perfusions au total.

Les analyses d'évaluation de l'efficacité ont été effectuées à partir des données obtenues d'une part dans la population en intention de traiter et d'autre part dans la population répondant aux critères du protocole. La population en intention de traiter comprenait tous les patients ayant été inscrits à l'étude et ayant reçu au moins 1 perfusion de Flebogamma 5% (20 patients). La population répondant aux critères du protocole comprenait tous les patients ayant été inscrits à l'étude et ayant reçu 5 perfusions du médicament à l'étude (19 patients).

Des 20 patients de la population en intention de traiter, 14 (70 %) ont répondu au traitement par Flebogamma 5%. Les 6 autres patients (30 %) ont été classés comme n'ayant pas répondu au

traitement. Dans la population répondant aux critères du protocole, 74 % des sujets ont été classés parmi les patients ayant répondu au traitement.

### **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 attestaient 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. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS *et al.* Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26:410-2.
3. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM *et al.* Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;15:3789.
4. Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992;339:662-4.
5. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-5.
6. 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.

7. 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.
8. Kato E, Shindo S, Eto Y *et al.* Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA* 1988;259:3269-71.
9. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K *et al.* Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 1990;323:614-5.
10. Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET *et al.* Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 1994;121:305-6.
11. Tan E, Hajinazarian M, Bay W *et al.* Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993;50:137-9.
12. Rizk A, Gorson KC, Kenney L *et al.* Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41:264-8.
13. 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® 5%**

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Flebogamma 5%** 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 5%**.

#### **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 5% 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 5% 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 5% agit-il?**

Flebogamma 5% 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 5%?**

Ingrédients médicinaux : immunoglobulines humaines normales.

Ingrédients non-médicinaux : sorbitol et eau pour injection.

#### **Flebogamma 5% est offert dans les formes posologiques suivantes :**

Flebogamma 5% est une solution pour perfusion à 50 mg/mL et est offert dans les concentrations suivantes : 0,5 g dans 10 mL de solution, 2,5 g dans 50 mL, 5 g dans 100 mL, 10 g dans 200 mL et 20 g dans 400 mL.

#### **Ne prenez pas Flebogamma 5% 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 5%, 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 5% 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 5%, 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 5%, 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 5%.

#### 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 5% 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 5% :**

Effets sur les vaccins : Flebogamma 5% 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 5% :**

Flebogamma 5% 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 5% à une faible vitesse de perfusion (0,01 à 0,02 mL/kg/min). Selon votre degré de confort, le médecin pourrait ensuite décider d'augmenter graduellement la vitesse de perfusion (jusqu'à 0,1 mL/kg/min).

**Surdosage :**

Si vous recevez une plus grande quantité de Flebogamma 5% 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 5%?**

Les paragraphes qui suivent ne présentent pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir après avoir reçu Flebogamma 5%. 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 5% :

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

- maux de tête
- réaction au point d'injection
- fièvre (augmentation de la température du corps)

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

- résultat positif au test de Coombs
- étourdissements (mal des transports)
- hausse ou baisse de la tension artérielle
- bronchite
- toux
- respiration sifflante
- douleurs abdominales (y compris à la partie supérieure de l'abdomen)
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- urticaire
- prurit (démangeaisons)
- rash (éruption cutanée)
- dermatite de contact
- maux de dos
- myalgie (douleurs musculaires)
- arthralgie (douleur aux articulations)
- crampes musculaires
- grelottements (dû à une sensation de froid) ou frissons
- asthénie
- douleur
- inflammation au point d'injection
- réaction au point d'injection (y compris œdème, démangeaisons, enflure et douleur)
- migration d'un implant

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

- douleur thoracique
- rougissement du visage
- malaise
- dyspnée (difficulté à respirer)

**Autres effets secondaires chez les enfants et les adolescents**

On a observé que les maux de tête, la fièvre, l'augmentation de la fréquence cardiaque et la baisse de la tension artérielle étaient proportionnellement plus fréquents chez les enfants que 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 5% :**

- 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](http://www.webde.santecanada.ca) ou le site Web du fabricant ([www.grifols.ca](http://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