

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

Privigen®

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)
Solution pour perfusion, 10% et intraveineuse
Pharmacopeial
Agent d'immunisation passive

CSL Behring Canada, Inc.
55 Metcalfe Street, Suite 1460
Ottawa, Ontario
K1P 6L5
www.cslbehring.ca

Date d'approbation initiale :
2008, JA, 9
Date de révision :
2022, OC, 14

Numéro de contrôle de la présentation : 263839

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions & 13 Informations Pharmaceutiques	2022 02
---	---------

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	16

8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	25
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	25
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants.....	25
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	25
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.3	Interactions médicament-comportement	27
9.4	Interactions médicament-médicament	27
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		32
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	32
14	ESSAIS CLINIQUES	35
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	35
14.2	Résultats de l'étude	38
15	MICROBIOLOGIE	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Privigen[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine) est indiqué pour :

- le traitement des déficits immunitaires primaires (DIP) et des déficits immunitaires secondaires (DIS). Ces syndromes comprennent notamment, sans toutefois s'y limiter, l'immunodéficience commune variable (IDCV), l'agammaglobulinémie reliée au chromosome X, l'agammaglobulinémie congénitale, l'hypogammaglobulinémie secondaire, le syndrome de Wiskott-Aldrich et les immunodéficiences combinées graves.
- le traitement chez les patients de 15 ans et plus du purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) afin d'accroître rapidement le nombre de plaquettes en vue d'empêcher une hémorragie.
- l'immunomodulation chez les adultes atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC).

1.1 Enfants

Enfants (3-16 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Privigen[®] dans la population pédiatrique ont été démontrées pour le traitement des patients avec DIP. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Veuillez consulter la sous-rubrique **Populations particulières** trouvée sous la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Enfants (moins de 3 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Privigen[®] n'ont pas été établies chez les sujets pédiatriques âgés de moins de 3 ans.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- Privigen[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine), est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'un déficit sélectif en IgA et dont la présence d'anticorps anti-IgA est confirmée. Privigen[®] contient des traces de pas plus de 25 mcg/mL d'IgA.
- Privigen[®] est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associées à l'administration d'immunoglobulines humaines.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de dysfonction rénale, d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès ont été signalés en association avec l'utilisation de produits d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) humaines. On compte parmi les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les patients souffrant d'une insuffisance rénale préexistante, qu'elle qu'en soit la gravité, les patients souffrant de diabète sucré, les patients âgés de plus de 65 ans, les patients souffrant de déplétion volumique, de sepsis et de paraprotéïnémie, ou les patients recevant des médicaments néphrotoxiques connus. Chez de tels patients, les produits d'IgIV devraient être administrés à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Bien que ces cas de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreux produits à base d'IgIV homologués, la plupart des cas signalés concernaient des produits contenant du sucrose comme stabilisant. Privigen® ne contient pas de glucides (sucrose ou maltose par exemple) (veuillez consulter les rubriques **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS** pour obtenir des renseignements importants destinés à réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë).
- Il existe des données cliniques d'une association entre l'administration d'immunoglobulines et les événements thromboemboliques comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit et administre des immunoglobulines (veuillez consulter la sous-rubrique Généralités sous la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Voici des facteurs de risque pour les événements thromboemboliques : âge avancé, utilisation d'œstrogènes, cathéters vasculaires centraux à demeure, antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, conditions hyper coagulines acquises ou héréditaires, périodes d'immobilisation prolongées, hypovolémie sévère, maladies qui augmentent la viscosité du sang et facteurs de risques cardiovasculaires (incluant obésité, hypertension, diabète de type II).
- Les thromboses peuvent survenir même en l'absence de facteurs de risque connus (voir la sous-rubrique «**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS– Cardiovasculaire**»).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il convient de s'assurer que les patients présentant une insuffisance rénale préexistante et

que ceux prédisposés à une insuffisance rénale aiguë ne souffrent pas d'une déplétion volumique avant d'amorcer la perfusion de Privigen[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine) (veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- Les signes vitaux du patient devraient être surveillés attentivement tout au long de la perfusion. Si des effets indésirables surviennent, la perfusion devrait être ralentie ou interrompue. Si les symptômes s'atténuent rapidement, la perfusion pourra alors se poursuivre, mais à une vitesse de perfusion confortable pour le patient. Le traitement approprié dépend de la nature et de la gravité de la réaction indésirable. En cas de choc, il convient de prendre des mesures médicales standard pour les chocs.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

- La dose habituelle de Privigen[®] chez les patients atteints de DIP ou de DIS est de 200 à 800 mg/kg de poids corporel, administrée aux 3 ou 4 semaines. On a proposé une concentration sérique minimale cible d'immunoglobulines G (IgG) d'au moins 5 g/L. Cependant, une concentration optimale n'a pas été établie chez les patients atteints de PID/DIS lors d'études cliniques randomisées et contrôlées. Les doses doivent être modifiées en vue d'obtenir l'effet et les concentrations sériques minimales désirés.

Traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire

- La dose habituelle de Privigen[®] chez les patients souffrant de PTI est de 1 g/kg de poids corporel, administrée pendant 2 journées consécutives, ce qui donne lieu à une dose totale de 2 g/kg de poids corporel.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

- La dose initiale recommandée est de 2 g/kg de poids corporel répartie sur deux à cinq jours consécutifs, suivi de doses d'entretien de 1 g/kg de poids corporel administrées sur un ou deux jours consécutifs toutes les trois semaines.
- La posologie se fonde sur celle qui a été utilisée dans des études cliniques sur Privigen. La décision de poursuivre le traitement au-delà de 25 semaines doit être prise par le médecin selon la réponse du patient et le maintien de la réponse à long terme. Il se peut que la posologie et les intervalles entre les doses doivent être adaptés en fonction de l'évolution de la maladie chez chaque patient.

4.3 Reconstitution

- Sans objet. Privigen[®] est une solution d'immunoglobuline humaine prête à l'emploi destinée à l'administration par voie intraveineuse.

4.4 Administration

Vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion initiale recommandée est de 0,5 mg/kg/min (0,3 mL/kg/hr). Si la vitesse de perfusion est bien tolérée, elle peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 12 mg/kg/min (7,2 mL/kg/hr).

Comme avec d'autres produits d'IgG, les patients qui reçoivent des IgG pour la première fois, qui ont reçu une autre marque d'IgG ou qui n'ont pas reçu d'IgG depuis plus de 8 semaines sont susceptibles de développer des réactions systémiques (dont les symptômes ressemblent à ceux d'une réaction inflammatoire ou d'une infection) lors d'une perfusion rapide de Privigen® (vitesse supérieure à 4 mg/kg/min [2,4 mL/kg/hr]). On devrait amorcer la perfusion à faible vitesse (p. ex. 0,5 mg/kg/min [0,3 mL/kg/hr] ou moins) pendant au moins 30 min. et l'augmenter progressivement jusqu'à la vitesse maximale, en fonction de la tolérance du patient. Lorsque de fortes doses (≥ 1 g/kg de poids corporel) sont administrées, il est recommandé de ne pas dépasser une vitesse de perfusion de 8 mg/kg/min. La vitesse de perfusion de départ chez les patients ayant reçu 3 perfusions consécutives ou plus de Privigen® peut être individualisée en fonction de la vitesse que le patient a toléré dans le passé.

Chez les patients jugés à risque de développer une dysfonction rénale ou de subir un accident thrombotique, il convient d'administrer Privigen® à la vitesse de perfusion la plus lente possible (veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Paramètres de perfusion

Privigen® est indiqué pour l'administration par voie intraveineuse et devrait être administré à l'aide d'une tubulure pour perfusion distincte. Il est possible d'utiliser une pompe à perfusion pour contrôler la vitesse de perfusion.

Privigen® ne doit pas être mélangé à tout autre produit d'IgIV ou à tout autre médicament administré par voie intraveineuse. Si nécessaire, Privigen® peut être dilué à l'aide d'une solution de D5W. De plus, la tubulure pour perfusion de Privigen® peut être rincée avec une solution D5W ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour préparation injectable, USP.

S'il est nécessaire d'administrer une dose importante de Privigen®, plusieurs flacons peuvent être combinés à l'aide d'une technique aseptique. Étant donné que la solution ne contient aucun agent de conservation, il faut jeter tout produit partiellement utilisé après 24 heures.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Un surdosage peut conduire à une surcharge volumique liquidienne et à de l'hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

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

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non-médicinaux
Intraveineuse	Solution pour perfusion à 10 %	HCl et/ou NaOH , L-proline, Eau pour injection, USP

Privigen[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine) est offert dans un flacon inviolable à usage unique contenant la quantité d'IgG fonctionnellement active indiquée sur l'étiquette. Les composants pour le conditionnement de Privigen[®] ne contiennent pas de latex.

Les formes posologiques offertes sont les suivantes :

Contenu du flacon	Grammes d'IgG
25	2,5 g
50	5 g
100	10 g
200	20 g
400	40 g

Chaque flacon dispose d'une sangle d'amortissement complète et d'une étiquette avec deux bandes détachables indiquant le nom du produit, le numéro de lot et la date de péremption du produit.

Composition :

Immunoglobuline humaine	100 g/L
L-proline	28,8 g/L (250 mmol/L)
HCl et/ou NaOH	pour ajuster le pH à 4,8
Eau pour préparations injectables, USP	q.s.

Description

Privigen[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine), est une préparation liquide protéique à 10 %, stérile et prête à l'emploi, composée d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes, indiquée pour l'administration par voie intraveineuse. Privigen[®] est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain par un procédé combinant le fractionnement à l'éthanol froid et le fractionnement à l'acide octanoïque associés à une filtration en profondeur en présence d'adjuvants de filtration et d'une chromatographie à échange d'anions. Le processus de fabrication de Privigen[®] inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité qui réduit spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B) (*veuillez consulter la rubrique **INFORMATION PHARMACEUTIQUES***).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Veuillez consulter « **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » de la section 3.
- Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents causatifs de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

Privigen[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine), est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux par de tels produits, on effectue chez les donneurs de plasma des tests pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales. On procède également à l'élimination de certains virus lors de la fabrication au moyen des procédés suivants : inactivation à l'aide d'une incubation à un pH de 4 ainsi qu'une filtration en profondeur supplémentaire et une élimination par filtration virale (*veuillez consulter la sous-rubrique **Inactivation des virus**, sous la rubrique **INFORMATION PHARMACEUTIQUES***).

Malgré ces mesures, les produits en question présentent quand même un risque de transmission de maladies. Il existe également une possibilité que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Dans tous les cas, si le médecin croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par le biais du produit, lui ou un autre professionnel de la santé doit en informer CSL Behring en composant le 1-866-773-7721. Le médecin doit discuter avec le patient des risques et des avantages qui sont associés au produit.

La prudence est de mise chez les patients atteints d'hyperprolinémie (type I et II) puisque Privigen[®] contient le stabilisant L-proline. Les médecins devraient analyser les risques/avantages de l'administration de Privigen[®] chez ces patients sur une base individuelle.

Cardiovasculaire

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

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

On devrait considérer une investigation de base de la viscosité sanguine chez les patients à

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

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

Des hausses de la pression artérielle systolique et/ou de la pression artérielle diastolique ont été observées pendant et/ou peu après l'administration de Privigen. Ces hausses de la tension artérielle se sont résorbées ou se sont significativement améliorées en quelques heures soit après observation seulement ou bien avec des changements dans le traitement antihypertenseur oral. Certains de ces patients présentaient des antécédents d'hypertension.

Hématologique

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

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

Des cas isolés de dysfonction/insuffisance rénale liée à l'hémolyse ou de coagulation intravasculaire disséminée ont été répertoriés.

Les facteurs de risque suivants peuvent être associés au développement de l'hémolyse : doses élevées, administrées soit en une seule fois ou réparties sur plusieurs jours, groupe sanguin non O et état inflammatoire sous-jacent. Vu que cet événement est souvent observé chez les patients de groupe sanguin non O qui reçoivent des doses élevées pour des indications non-DIP/DIS, une vigilance accrue est recommandée. L'hémolyse a rarement été signalée chez des patients à qui on administrait un traitement de remplacement pour les DIP et les DIS.

Au cours de l'étude portant sur le purpura thrombocytopénique immunitaire, on a observé la présence d'hémolyse, possiblement intra-vasculaire, chez deux patients traités avec Privigen®. Ces cas se résorbèrent sans incidents. Six autres patients présentèrent une hémolyse au cours de cette même étude telle que démontrée par les données de laboratoire clinique.

Les patients qui reçoivent un traitement par l'IgIV doivent être étroitement observés pour déceler les signes et symptômes cliniques d'hémolyse. En cas de signes ou de symptômes d'hémolyse après la perfusion de l'IgIV, il importe d'effectuer les essais de laboratoire appropriés dans le but de confirmer le diagnostic. Si des transfusions sont indiquées chez des patients qui développent une anémie hémolytique après une perfusion d'IgIV, une épreuve de compatibilité croisée s'impose.

Neurologique

Dans de rares cas, on a observé un syndrome de méningite aseptique en rapport avec le traitement aux immunoglobulines humaines intraveineuses. Le syndrome se manifeste habituellement dans un délai de quelques heures à 2 jours après le traitement aux IgIV. Le syndrome de méningite aseptique se caractérise par divers signes et symptômes, y compris des céphalées graves, une raideur de la nuque, de la somnolence, de la fièvre, de la photophobie, une douleur lors de mouvements oculaires, des nausées et des vomissements. Les examens du liquide céphalorachidien révèlent fréquemment une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par millimètre cube, principalement des granulocytes, et une concentration élevée de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dLI. Les patients qui présentent de tels signes et symptômes devraient être soumis à un examen neurologique approfondi, y compris un examen du liquide céphalorachidien, afin d'exclure d'autres causes de méningite. Le syndrome de méningite aseptique apparaît plus fréquemment après des traitements à des doses élevées (≥ 2 g/kg de poids corporel) ou à des vitesses de perfusion rapides des IgIV. L'arrêt du traitement aux IgIV s'est traduit par une rémission sans séquelle du syndrome de méningite aseptique, et ce, en l'espace de quelques jours.

Rénal

La dysfonction/insuffisance rénale aiguë, la néphropathie osmotique et le décès peuvent survenir suite à l'utilisation de produits à base d'IgIV, particulièrement ceux qui renferment du sucrose. Privigen® ne contient aucun sucre tel que du sucrose, du maltose ou du glucose. Les patients ne doivent pas présenter une déplétion volumique avant le début de la perfusion de Privigen®. Une vérification périodique de la fonction rénale et de la diurèse est particulièrement importante quand on croit que le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru. Il faut évaluer la fonction rénale, notamment en dosant l'azote uréique du sang (AUS) et la créatinine sérique, avant la perfusion initiale de Privigen® et à intervalles convenables par la suite. Chez les patients jugés à risque de développer une dysfonction rénale en raison d'une insuffisance rénale préexistante ou d'une prédisposition à l'insuffisance rénale aiguë (p. ex., chez les patients atteints de diabète sucré, de sepsis, de paraprotéïnémie ou d'hypovolémie, qui souffrent d'obésité, qui utilisent concomitamment des produits médicaux néphrotoxiques ou qui sont âgés de plus de 65 ans), il est important d'administrer Privigen® à la vitesse de perfusion la plus lente possible (veuillez consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si on constate une détérioration de la fonction rénale, on doit examiner la possibilité de cesser l'utilisation de Privigen®.

Respiratoire

On a signalé des cas d'œdème pulmonaire non cardiogène chez des patients qui reçoivent des IgIV . Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) se caractérise par une détresse respiratoire aiguë, un œdème pulmonaire, de l'hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre. Ce syndrome se manifeste habituellement dans un délai de 1 à 6 heures suivant la transfusion. Les patients qui reçoivent des IgIV doivent être observés pour déceler toute réaction pulmonaire indésirable. Les patients souffrant du TRALI peuvent être traités par oxygénothérapie conjuguée à un support respiratoire adéquat.

Lorsqu'un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel est soupçonné, il faut vérifier, à l'aide de tests appropriés, la présence d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et dans le sérum du patient.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune donnée humaine n'est disponible pour indiquer la présence ou l'absence de risque associé au médicament. Les études de reproduction animale n'ont pas été réalisées avec Privigen®.

Sensibilité/résistance

Les vraies réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent se produire chez des patients avec des anticorps anti-IgA. Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients atteints d'un déficit sélectif en IgA, lorsque ce déficit est la seule anomalie préoccupante.

En de rares occasions, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la tension artérielle associée à une réaction anaphylactoïde, même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à un traitement précédent par immunoglobulines humaines normales.

Surveillance et tests de laboratoire

Les signes vitaux du patient doivent faire l'objet d'une surveillance continue durant toute la période de perfusion. Si des effets secondaires se manifestent, il convient de ralentir la vitesse de perfusion ou d'interrompre la perfusion jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent. La perfusion peut alors être reprise à une vitesse moins rapide, qui convient au patient. Après la perfusion d'IgG, l'augmentation transitoire de la concentration dans le sang du patient de divers anticorps, transmis passivement, peut être responsable de résultats faussement positifs lors d'examen sérologiques et potentiellement entraîner une interprétation erronée. La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, risque d'interférer avec certains examens sérologiques. Elle peut par exemple entraîner

un résultat positif au test direct ou indirect de Coombs.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de Privigen® chez les femmes enceintes n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Les produits d'IgIV se sont révélés traverser la barrière placentaire, et ce de plus en plus au cours du troisième trimestre. Privigen® ne doit être administré pendant la grossesse que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.

7.1.2 Allaitement

Les immunoglobulines sont secrétées dans le lait et peuvent contribuer à protéger les nouveau-nés des pathogènes dont la voie d'entrée passe par les muqueuses. Privigen® ne doit être administré aux femmes qui allaitent que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.

7.1.3 Enfants

Enfants (3-16 ans) :

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

On a évalué Privigen® chez 31 patients pédiatriques (19 enfants et 12 adolescents) atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP). Une extension de l'étude pivot, réalisée sur 21 patients pédiatriques (13 enfants et 8 adolescents), desquels 19 avaient participé à l'étude pivot initiale. On n'a constaté aucune différence apparente au chapitre des profils d'efficacité et d'innocuité entre ces patients et les patients adultes. Il n'a pas été nécessaire d'appliquer des exigences pédiatriques en ce qui a trait à la posologie pour obtenir les taux sériques d'IgG désirés. L'innocuité et l'efficacité de Privigen® n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de trois ans atteints d'un DIP.

Traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire

L'innocuité et l'efficacité de Privigen® n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 15 ans souffrant de PTI.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

L'innocuité et l'efficacité de Privigen® n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans souffrant de PDIC.

Cependant, la posologie et le mode d'administration chez les enfants et les adolescents ne doivent pas différer de ceux des adultes, car la posologie pour chaque indication dépend du poids corporel et doit être ajustée en fonction des résultats cliniques.

7.1.4 Personnes âgées

Privigen® doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans qui sont considérés comme présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale (*veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS***). Pour les patients à risque de développer une insuffisance rénale, la vitesse de perfusion doit être la plus lente possible.

Les études cliniques avec Privigen® ne portaient pas sur un nombre suffisamment élevé de patients âgés de 65 ans et plus permettant de déterminer si ces derniers réagissent différemment des autres patients à l'administration de Privigen®.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent survenir occasionnellement lors de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines, y compris Privigen® : frissons, maux de tête, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, chute de la tension artérielle et lombalgie modérée.

En de rares occasions, les immunoglobulines humaines, y compris Privigen®, peuvent entraîner une chute de la tension artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même chez les patients n'ayant pas présenté d'hypersensibilité à un traitement précédent. Des cas de méningite aseptique et de rares cas de réactions cutanées ont été observés lors de l'administration d'immunoglobulines humaines normales, y compris Privigen®. Des réactions hémolytiques ont été observées chez certains patients, en particulier ceux n'étant pas de groupe sanguin O, lors de l'immunomodulation.

Dans de rares cas, un patient peut développer une anémie hémolytique nécessitant une transfusion après l'administration d'une forte dose d'un produit d'IgIV, y compris Privigen®. Des cas d'augmentation du taux sérique de créatinine ou d'insuffisance rénale aiguë ont aussi été observés.

Très rarement : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel et des réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profondes (*veuillez consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et la sous-rubrique Effets indésirables observés dans les essais cliniques, sous la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire :

Étude pivot

Dans une étude clinique multicentrique, ouverte, prospective et comportant un bras unique, 80 patients atteints d'un DIP ont reçu des doses médianes de Privigen®, s'échelonnant de 200 à 888 mg/kg de poids corporel, aux 3 semaines (dose médiane établie à 428,3 mg/kg de poids

corporel) ou aux 4 semaines (dose médiane établie à 440,6 mg/kg de poids corporel) pendant 12 mois (*veuillez consulter la rubrique **ESSAIS CLINIQUES***).

La prémédication de routine n'était pas permise. Toutefois, on a permis aux patients chez qui on a signalé deux effets indésirables consécutifs liés à la perfusion, et qui auraient pu être éliminés par la prémédication, de recevoir des agents antipyrétiques, antihistaminiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou antiémétiques. Au cours de l'étude, 8 (10 %) patients ont reçu une prémédication avant 51 (4,9 %) des 1 038 perfusions administrées.

Le critère d'évaluation en matière d'innocuité de l'étude était la proportion de perfusions étant temporellement associées à un effet adverse ou plus. Les effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel sont ceux qui sont apparus dans un délai de 72 heures suivant la fin de la perfusion, sans tenir compte de la causalité.

L'objectif visé pour ce critère d'évaluation en matière d'innocuité est une limite supérieure de moins de 40 % pour un intervalle de confiance unilatéral. Dans cette étude, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % en ce qui concerne la proportion de perfusions de Privigen® étant temporellement associées à des effets indésirables était de 23,8 %, donc bien en deçà de l'objectif visé pour ce critère d'évaluation en matière d'innocuité.

Le **tableau 2** présente la proportion de perfusions de Privigen® étant temporellement associées à des effets indésirables, ainsi que le nombre et la fréquence des effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel, *sans tenir compte de la causalité*.

Tableau 2 – Perfusions de Privigen® étant temporellement associées à des effets indésirables* chez des patients présentant un DIP, sans tenir compte de la causalité

Nombre total de perfusions : 1 038	Effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel* se manifestant à l'intérieur du nombre d'heures précisées suivant la fin de la perfusion		
	24 heures	48 heures	72 heures
Proportion de perfusions étant temporellement associées à des effets indésirables	16 %	19 %	21 %
Limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % concernant la proportion de perfusions étant temporellement associées à des effets indésirables	18,7 %	21,5 %	23,8 %

Nombre total d'effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel	282	353	396
Fréquence des effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel (selon le nombre total de perfusions)	0,27	0,34	0,38

*Y compris les infections.

Le **tableau 3** dresse une liste des effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel, lesquels sont apparus chez plus de 5 % des patients au cours de la perfusion de Privigen® ou jusqu'à 72 heures suivant la fin de celle-ci, *sans tenir compte de la causalité*.

Tableau 3 – Effets indésirables observés chez plus de 5 % des patients atteints de DIP et considérés comme temporellement reliés à la perfusion de Privigen®, i.e. qui sont apparus au cours de la perfusion ou jusqu'à 72 heures après la fin de celle-ci, *sans tenir compte de la causalité*

Effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel*	Patients (%) (n = 80)	Perfusions (%) (n = 1 038)
Maux de tête	35 (43,8)	90 (8,7)
Fatigue	13 (16,3)	29 (2,8)
Nausées	10 (12,5)	22 (2,1)
Frissons	9 (11,3)	15 (1,4)
Lombalgies	8 (10,0)	14 (1,3)
Douleur	7 (8,8)	14 (1,3)
Vomissements	7 (8,8)	13 (1,3)
Pyrexie	6 (7,5)	11 (1,1)
Toux	5 (6,3)	5 (0,5)
Diarrhée	5 (6,3)	5 (0,5)
Douleurs à l'estomac	5 (6,3)	5 (0,5)

*Excluant les infections.

Le **tableau 4** dresse une liste des effets indésirables *liés au médicament* considérés comme ayant un lien temporel, lesquels sont apparus chez plus de 5 % des patients présentant un DIP au cours de la perfusion de Privigen® ou jusqu'à 72 heures après celle-ci. Les effets

indésirables liés au médicament sont ceux que les investigateurs ont jugé être « au moins possiblement » liés à la perfusion de Privigen®.

Tableau 4 – Effets indésirables liés au médicament observés chez plus de 5 % des patients atteints de DIP et considérés comme temporellement reliés à la perfusion de Privigen®, i.e. qui sont apparus au cours de la perfusion ou jusqu'à 72 heures après la fin de celle-ci

Effets indésirables liés au médicament considérés comme ayant un lien temporel	Patients (%) (n = 80)	Perfusions (%) (n = 1 038)
Maux de tête	23 (28,8)	64 (6,2)
Nausées	9 (11,3)	20 (1,9)
Fatigue	9 (11,3)	18 (1,7)
Frissons	9 (11,3)	15 (1,4)
Douleur	5 (6,3)	9 (0,9)

Seize patients (20 %) ont signalé 38 réactions indésirables au médicament. Cinq de ces réactions indésirables furent considérées comme graves (hypersensibilité, frissons, fatigue, étourdissements, augmentation de la température corporelle) et sont apparues chez un patient. Les cinq effets indésirables signalés étaient tous liés à Privigen®, ce qui a entraîné le retrait du patient de l'étude. Deux autres patients se sont retirés de l'étude en raison des effets indésirables liés à Privigen® (frissons et maux de tête chez un patient; vomissements chez l'autre patient). Un patient est décédé des suites de défaillances de plusieurs organes, lesquelles n'étaient pas liées à l'utilisation de Privigen®.

Des 1 330 effets indésirables signalés, les investigateurs ont jugé que 215 d'entre eux étaient liés à la perfusion de Privigen® (y compris les cinq effets indésirables graves décrits ci-dessus). Des 210 effets indésirables n'étant pas considérés comme graves, 104 étaient légers, 89, modérés, 16, sévères et 1 n'a pas été classé (« inconnu »).

Au cours de cette étude, aucun patient n'a été testé positivement à une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au virus de l'hépatite B (VHB), au virus de l'hépatite C ou au virus B19 (VB19).

Extension de l'étude pivot

Une étude supplémentaire servant d'extension à l'étude pivot a été réalisée. Au cours de cette étude, des vitesses de perfusion plus rapides ont été permises et des paramètres supplémentaires d'efficacité, d'innocuité et de tolérabilité ont été mesurés. Parmi les patients participant à cette étude, 10 d'entre eux utilisaient initialement d'autres produits d'IgIV que

Privigen® alors que 45 autres patients avaient participé à l'étude pivot. Seuls les patients ayant participé à l'étude pivot furent autorisés à recevoir Privigen® à des vitesses de perfusion plus élevées, et ce, à la discrétion de l'investigateur. Vingt-trois de ces 45 patients (51,1 %) reçurent 265 (38,4 %) perfusions à une vitesse supérieure à 8 mg/kg/min (médiane : 12 mg/kg/min; maximum : 16 mg/kg/min). Des 265 perfusions, 97 % atteignirent une vitesse maximale de 12 mg/kg/min.

Lorsqu'analysée par groupe de perfusion (i.e. comparaison entre le groupe de vitesse de perfusion rapide et le groupe de vitesse de perfusion lente), la proportion de perfusions présentant des effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel (72 heures) était considérablement plus faible dans le groupe de vitesse de perfusion rapide (0,072 contre 0,192). Cette constatation a également été faite quant à la proportion d'effets adverses par perfusion qui étaient considérés comme ayant un lien temporel. Dans l'ensemble, ces observations reflètent le design de l'étude et la pratique clinique qui consistent à augmenter la vitesse de perfusion en fonction de la tolérance du patient.

Vingt-deux patients continuèrent à recevoir Privigen® à des vitesses de perfusion élevées. Un patient se retira de l'étude en raison d'une urticaire légère considérée comme étant liée au médicament. Étant donné le nombre peu élevé de patients ayant participé à cette étude, l'innocuité et la tolérabilité de Privigen® devraient être surveillées par l'utilisateur lorsqu'administré à une vitesse de perfusion de 12 mg/kg/min.

Traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire

Dans une étude clinique multicentrique, ouverte, prospective et comportant un bras unique, 57 patients atteints de PTI ont reçu une dose de 2 g/kg de poids corporel de Privigen®, administrée en deux perfusions intraveineuses de 1 g/kg de poids corporel pendant deux journées consécutives (*veuillez consulter la rubrique **ESSAIS CLINIQUES***).

Deux des 57 patients atteints de PTI ont subi une hémolyse. Ces deux cas se sont réglés sans incident. Par ailleurs, on a relevé, en laboratoire, des signes d'hémolyse chez 6 autres patients, lesquels n'étaient pas pertinents d'un point de vue clinique. Ces 8 patients présentèrent un test direct de Coombs transitoirement positif.

La prise concomitante de médicaments ayant un effet sur les plaquettes ou tout autre traitement du PTI n'était pas permise au cours de cette étude. Trente-deux (56,1 %) patients reçurent une prémédication composée d'acétaminophène ou d'antihistaminique.

Le **tableau 5** dresse une liste des effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel, lesquels sont apparus chez plus de 5 % des patients atteints de PTI au cours d'un cycle de traitement avec Privigen® (deux perfusions consécutives) ou jusqu'à 72 heures après celui-ci, *sans tenir compte de la causalité*.

Tableau 5 – Effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel apparus chez plus de 5 % des patients présentant un PTI au cours d’un cycle* de traitement avec Privigen® ou jusqu’à 72 heures après celui, sans tenir compte de la causalité

Effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel	Patients (%) (n = 57)
Maux de tête	37 (64,9)
Pyrexie	14 (24,6)
Nausées	6 (10,5)
Vomissements	6 (10,5)
Épistaxis	6 (10,5)
Hyperthermie	5 (8,8)
Augmentation de la bilirubine conjuguée	5 (8,8)
Augmentation du taux de bilirubine non conjuguée dans le sang	5 (8,8)
Hyperbilirubinémie	3 (5,3)
Réduction de l’hématocrite	3 (5,3)

*Deux perfusions consécutives.

Le **tableau 6** dresse une liste de tous les effets indésirables *liés au médicament* qui sont apparus chez plus de 5 % des patients atteints de PTI durant ou suivant un cycle de traitement avec Privigen®. Les effets indésirables liés au médicament sont ceux que les investigateurs ont jugé être « au moins possiblement » liés à la perfusion de Privigen®.

Tableau 6 – Effets indésirables *liés au médicament apparus chez plus de 5 % des patients présentant un PTI durant ou suivant un cycle[†] de traitement avec Privigen®**

Effets indésirables liés au médicament*	Patients (%) (n = 57)
Maux de tête	37 (64,9)
Pyrexie	14 (24,6)
Anémie	6 (10,5)
Hyperthermie	5 (8,8)
Nausées	5 (8,8)

Vomissements	5 (8,8)
Augmentation de la bilirubine conjuguée	5 (8,8)
Augmentation du taux de bilirubine non conjuguée dans le sang	5 (8,8)
Augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang	3 (5,3)
Résultat positif au test direct de Coombs	3 (5,3)
Résultat positif au test de Coombs	3 (5,3)
Réduction de l'hématocrite	3 (5,3)
Hyperbilirubinémie	3 (5,3)

* Comprend tous les effets indésirables liés au médicament, y compris ceux observés au-delà du délai de 72 heures suivant la fin de la dernière perfusion.

† Deux perfusions consécutives.

Trois patients ont signalé trois effets indésirables importants, dont l'un d'entre eux (méningite aseptique) était lié à la perfusion de Privigen®. Un patient s'est retiré de l'étude en raison d'un saignement gingival, lequel n'était pas lié à l'utilisation de Privigen®. On a signalé chez deux patients des réactions hémolytiques bénignes transitoires liées au médicament qui se sont manifestées par une anémie et un test direct de Coombs positif.

Des 270 effets indésirables signalés, 256 (94,8 %) étaient légers à modérés et de nature transitoire. Les investigateurs ont jugé que 174 des 270 effets indésirables signalés étaient liés à la perfusion de Privigen®.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Première étude sur la PDIC (PRIMA)

Dans une étude clinique prospective, multicentrique, ouverte, et comportant un bras unique (PRIMA [*Privigen Impact on Mobility and Autonomy*]) visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen® dans le traitement de la PDIC, 28 patients ont reçu une dose d'induction de Privigen® de 2 g/kg de poids corporel répartie sur deux à cinq jours consécutifs, suivie de six doses d'entretien de 1 g/kg de poids corporel administrées sur un ou deux jours consécutifs toutes les trois semaines (*veuillez consulter la rubrique **ESSAIS CLINIQUES***).

Des effets indésirables sont survenus après 108 des 259 perfusions administrées dans le cadre de cette étude; le taux d'effets indésirables par perfusion était donc de 0,417. Le taux d'effets indésirables qui ont été considérés comme étant au moins possiblement liés au médicament étudié était de 0,189 (49 manifestations). Le taux d'effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel à la perfusion (survenus entre le début de la perfusion et jusqu'à 72 heures après la fin de celle-ci) était de 0,255 (66 manifestations). Aucune perfusion n'a dû

être interrompue en raison d'effets indésirables.

Quatre patients ont présenté au total quatre effets indésirables graves (hémolyse chez deux patients, détérioration de la PDIC chez un patient et aggravation d'une diverticulite sigmoïdienne chronique chez un patient). L'effet indésirable grave de la détérioration de la PDIC s'est manifesté avant la première perfusion de Privigen®. Les deux cas d'hémolyse (0,008 cas par perfusion) ont été considérés par l'investigateur comme étant au moins possiblement liés au produit étudié. Les deux cas ont été observés durant la phase d'induction de l'étude, à la dose de 2 g/kg de poids corporel. Aucun cas d'hémolyse n'est survenu durant la phase d'entretien de l'étude, à la dose de 1 g/kg de poids corporel. Veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour obtenir de plus amples renseignements sur les facteurs de risque.

Un de ces quatre effets indésirables graves (hémolyse) était d'intensité sévère, un était d'intensité modérée (polyradiculopathie démyélinisante inflammatoire chronique) et deux étaient de faible intensité (hémolyse et diverticulite). Tous les effets indésirables graves se sont résolus sans laisser de séquelle.

Il n'y a eu aucun cas de mortalité durant cette étude.

Le **tableau 7** dresse une liste des effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel à la perfusion de Privigen®, lesquels sont survenus au cours de la perfusion ou jusqu'à 72 h suivant la fin de celle-ci, chez plus de 5 % des patients.

Tableau 7 – Effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel à la perfusion de Privigen® survenus chez plus de 5 % des patients atteints de PDIC (apparus au cours des 72 heures), sans tenir compte de la causalité

Effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel à la perfusion	Patients (%) (n = 28)	Perfusions (%) (n = 259)
Maux de tête	8 (28,6)	19 (0,073)
Hypertension	4 (14,3)	6 (0,023)
Asthénie	4 (14,3)	4 (0,015)
Douleurs aux extrémités	3 (10,7)	3 (0,012)
Nausées	3 (10,7)	3 (0,012)
Maladie de type grippal	2 (7,1)	2 (0,008)
Hémolyse	2 (7,1)	2 (0,008)

L'effet indésirable le plus fréquent jugé comme étant au moins possiblement lié à la perfusion de Privigen® au cours de l'étude a été les maux de tête, signalées par 8 patients (28,6 %) au total (7 patients [25,0 %] durant la période d'induction; 4 patients [14,3 %] durant la période d'entretien).

Tableau 8 – Effets indésirables liés au médicament survenu chez plus de 5 % des patients atteints de PDIC durant le traitement (période d’induction, période d’entretien et période de traitement complète)

Terme privilégié	Période d’induction		Période d’entretien		Total	
	Nombre (%) de patients (N = 28)	Nombre d’effets indésirables (taux par perfusion) (N = 73)	Nombre (%) de patients (N = 28)	Nombre d’effets indésirables (taux par perfusion) (N = 186)	Nombre (%) de patients (N = 28)	Nombre d’effets indésirables (taux par perfusion) (N = 259)
Tous les termes privilégiés	13 (46,4)	27 (0,370)	11 (39,3)	22 (0,118)	17 (60,7)	49 (0,189)
Maux de tête	7 (25,0)	7 (0,096)	4 (14,3)	11 (0,059)	8 (28,6)	18 (0,069)
Hypertension	3 (10,7)	3 (0,041)	2 (7,1)	2 (0,011)	4 (14,3)	5 (0,019)
Asthénie	3 (10,7)	3 (0,041)	1 (3,6)	1 (0,005)	4 (14,3)	4 (0,015)
Nausées	2 (7,1)	2 (0,027)	1 (3,6)	1 (0,005)	3 (10,7)	3 (0,012)
Maladie de type grippal	2 (7,1)	2 (0,027)	0	0	2 (7,1)	2 (0,008)
Hémolyse	2 (7,1)	2 (0,027)	0	0	2 (7,1)	2 (0,008)
Leucopénie	0	0	2 (7,1)	2 (0,011)	2 (7,1)	2 (0,008)
Éruption cutanée	1 (3,6)	1 (0,014)	1 (3,6)	1 (0,005)	2 (7,1)	2 (0,008)

N = Nombre total de patients ou de perfusions dans l’étude

Deuxième étude clinique (PATH)

Lors d’une étude clinique prospective, multicentrique randomisée à double insu contrôlée par placebo (étude PATH [*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*]), Privigen® a été utilisé durant la phase prospective ouverte précédant la randomisation.

207 sujets atteints de PDIC ayant préalablement reçu des IgIV ont été traités par Privigen® à la dose de départ de 2 g/kg, suivie de jusqu’à 4 doses d’entretien de Privigen® de 1 g/kg toutes les trois semaines pendant un maximum de 13 semaines (*veuillez consulter la rubrique ESSAIS CLINIQUES*).

Un total de 57 sujets (27.5%) ont présenté un total de 115 effets indésirables. Les réactions

indésirables les plus fréquentes étaient des maux de tête (21 sujets, 10,1%, avec 35 événements), hémolyse (8 sujets, 3,9% avec 8 événements), nausée (6 sujets, 2,9% avec 8 événements) et pyrexie (3 sujets, 1,4% avec 8 événements). Tous les autres effets indésirables évalués comme ayant un lien de cause à effet ont été rapportés sur 2 sujets ou moins.

Huit sujets ont présenté des effets indésirables graves (éruptions cutanées aiguës, augmentation de la tension diastolique, exacerbation de la PDIC [2], hypersensibilité, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire et migraine). Les effets indésirables graves d'embolie pulmonaire et d'insuffisance respiratoire sont survenus chez des sujets présentant déjà des facteurs de risque. Tous les effets indésirables graves se sont résolus sans séquelles.

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Sans objet.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

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

Conclusions de l'essai clinique

Sans objet.

Conclusions après la mise sur le marché

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été répertoriés lors de l'utilisation de Privigen® après sa mise en marché :

- Réactions aux perfusions : Hypersensibilité (p. ex., choc anaphylactique, anaphylaxie), changements de la tension artérielle, dyspnée, frissons et fièvre, tachycardie, malaise/douleur thoracique, bouffées vasomotrices
- Hématologiques : Anémie hémolytique, jaunisse/hyperbilirubinémie, hémoglobinurie/hématurie/chromaturie, insuffisance rénale aiguë, baisse du taux de neutrophiles

- Neurologiques : Céphalées, méningite aseptique, photophobie, étourdissements
- Tégumentaires : Urticaire, prurit, érythème
- Respiratoire : Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Généralités

Les effets indésirables suivants ont été observés et signalés durant l'utilisation de produits à base d'immunoglobulines après leur approbation:

- Réactions aux perfusions : Hypersensibilité (p. ex., anaphylaxie), céphalées, diarrhée, tachycardie, fièvre, fatigue, étourdissements, malaises, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire ou autres réactions cutanées, sifflements respiratoires ou autres malaises thoraciques, nausées, vomissements, frisson solennel, lombalgie dorsalgie, myalgie, arthralgie et changements de la tension artérielle.
- Respiratoire : Apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI), cyanose, hypoxémie, œdème pulmonaire, dyspnée, bronchospasmes.
- Cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, thromboembolie, collapsus vasculaire, hypotension.
- Neurologique : Coma, évanouissement, convulsions, tremblement, méningite aseptique.
- Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse.
- Hématologique : Pancytopénie, leucopénie, hémolyse, test de Coombs direct positif, anémie hémolytique.
- Troubles généraux/Organisme entier : Pyrexie, frissons solennels.
- Musculosquelettique : Lombalgies.
- Gastro-intestinal : Dysfonction hépatique, douleur abdominale.

Parce que ces effets indésirables sont signalés après la commercialisation sur une base volontaire et qu'ils proviennent d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament. L'évaluation et l'interprétation de ces effets indésirables après commercialisation sont confondues avec des diagnostics sous-jacents, les médicaments pris en concomitance, les affections préexistantes et les limites inhérentes de la surveillance passive.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration d'immunoglobuline est susceptible d'entraver temporairement l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle pendant une période d'au moins 6 semaines et allant jusqu'à 3 mois. Un intervalle de

3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins vivants atténués. En cas de vaccinations contre la rougeole, la baisse d'efficacité peut persister pendant une période allant jusqu'à un an. Par conséquent, il convient de vérifier le statut des anticorps chez les patients qui reçoivent un vaccin contre la rougeole. Le médecin responsable de l'immunisation doit être informé de tout traitement récent avec Privigen® afin de prendre les mesures nécessaires.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Veuillez consulter la sous-rubrique **Aperçu des interactions médicamenteuses**.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Veuillez consulter la sous-rubrique **Surveillance et tests de laboratoire sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

Privigen®, immunoglobuline intraveineuse (humaine), contient un large spectre de spécificités d'anticorps dirigés contre des agents bactériens, viraux, parasitaires et mycoplasmiens capables d'opsoniser et de neutraliser les pathogènes et les toxines. Des doses appropriées de Privigen® sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux d'IgG anormalement bas et aide ainsi à protéger les patients contre les infections.

Traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire

Le mode d'action des immunoglobulines dans le traitement du PTI n'est pas totalement élucidé. On pense que le mode d'action pourrait mettre en cause l'inhibition de l'élimination

des plaquettes de la circulation sanguine auxquelles se sont liées des auto-anticorps grâce au blocage des récepteurs Fc, à la surface des phagocytes, induits par les IgG. Un autre mécanisme d'action proposé impliquerait une action de frénation des cellules B produisant des auto-anticorps dirigés contre les plaquettes par les anticorps anti-idiotypes contenus dans les préparations d'IGIV.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

La PDIC est une maladie à médiation immunitaire caractérisée par des symptômes sensoriels et/ou moteurs évolutifs ou rémittents dans au moins un membre et dont la progression s'est effectuée sur au moins deux mois. Les troubles sensoriels sont généralement légers, mais ils sont fréquemment observés chez les sujets atteints de PDIC. Les parties proximales et distales des membres sont généralement touchées de manière symétrique. L'atrophie est moins prononcée que la faiblesse. Une perte de réflexes est notée chez presque tous les sujets, mais elle peut être limitée aux chevilles. Une atteinte des nerfs crâniens, précédant parfois la neuropathie, est signalée de manière peu fréquente.

Les IgIV sont bénéfiques dans le traitement des neuropathies, car elles répriment les processus à médiation immunitaire qui sont dirigés contre des cibles antigéniques de myéline ou d'axones. Bien qu'aucun mode d'action spécifique n'a été démontré de façon conclusive comme étant la voie dominante des IgIV, il semble que plusieurs modes d'action entrent en jeu concurremment, notamment l'inhibition de la voie du complément, la modulation du récepteur Fc sur les macrophages (p. ex., inhibition du Fc γ RI et du Fc γ RIII ou régulation positive du Fc γ RII) qui inhibe la démyélination modulée par les macrophages, la répression des cytokines pathogéniques, l'interaction avec les molécules d'adhésion intercellulaires pour moduler la migration cellulaire, la modulation des lymphocytes T et des effets directs sur la remyélination.

10.2 Pharmacodynamie

Sans objet.

10.3 Pharmacocinétique

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

Au cours de l'étude clinique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen® chez 80 patients atteints de DIP (*veuillez consulter la rubrique **ESSAIS CLINIQUES***), les concentrations sériques d'IgG totales et des sous-classes d'IgG ont été mesurées chez 25 patients (âgés de 12 à 65 ans) après la 7^e perfusion chez les 3 patients dont l'intervalle des doses était établi aux 3 semaines, et après la 5^e perfusion chez les 22 patients dont l'intervalle des doses était établi aux 4 semaines. Des échantillons sanguins ont été prélevés de 10 à 30 minutes avant la perfusion, de même que 3 à 20 minutes, 24 ± 2 heures, 3 jours, 7 jours, 10 jours, 14 ± 1 jours et 21 ± 1 jours après la perfusion. Chez les patients dont l'intervalle des doses était établi aux 4 semaines, un autre prélèvement a été effectué 28 ± 1 jours après la perfusion.

Le **tableau 9** présente les paramètres pharmacocinétiques de Privigen® mesurés en fonction des concentrations sériques d'IgG totales.

Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques de Privigen®

Paramètre	Nombre de patients	Médiane (Intervalle)
C _{max} (valeur maximale, mg/dL)	25	2 340 (1 040-3 460)
C _{min} (valeur minimale, mg/dL)	25	1 023 (579-1 469)
t _½ (jours)	25	36,6 (20,6-96,6)
ASC _{0-t} (jour × mg/dL)*		
Intervalle des doses établi aux trois semaines	3	29,860 (28 580-40 010)
Intervalle des doses établi aux quatre semaines	22	36,670 (19 680-44 340)

C_{max}, concentration sérique maximale; C_{min}, concentration sérique minimale (taux minimal);

t_½, demi-vie d'élimination; ASC_{0-t}, aire sous la courbe à partir de 0 heure jusqu'à la dernière heure d'échantillonnage.

* Calculée selon la règle des trapèzes log-linéaire.

La demi-vie médiane de 36,6 jours pour Privigen® est représentative des demi-vies chez les patients atteints de DIP traités avec immunoglobulines.

Les concentrations des sous-classes d'IgG observées chez la population ayant servi à l'étude pharmacocinétique étaient conformes à un modèle de répartition physiologique (valeurs

moyennes des concentrations sériques minimales) : IgG₁, 564,91 mg/dL; IgG₂, 394,15 mg/dL; IgG₃, 30,16 mg/dL; IgG₄, 10,88 mg/dL.

Au cours de l'extension de l'étude pivot, les concentrations sériques minimales moyennes des IgG totales obtenues chez les patients atteints de DIP étaient de $1\,115 \pm 297$ mg/dL pour les patients recevant Privigen® à toutes les 3 semaines et de 931 ± 181 mg/dL pour les patients recevant Privigen® à toutes les 4 semaines. Ces résultats étaient comparables avec ceux observés lors de l'étude pivot.

Traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire

Aucune étude pharmacocinétique portant sur Privigen® n'a été menée chez des patients souffrant de PTI chronique.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Lors de l'étude PATH, le taux sérique d'IgG résiduel moyen a augmenté entre le jour 1 (avant l'administration d'IgPro10) et le jour 5 (le jour de l'administration de la dernière dose de départ de 2 g/kg), passant de $12,7 \pm 3,2$ g/L (N=200) à $33,2 \pm 6,9$ g/L (N=104). À la semaine 7, avant le deuxième traitement d'entretien de 1 g/kg administré sur un ou deux jours toutes les trois semaines, le taux d'IgG résiduel moyen était de $17,7 \pm 4,0$ g/L (N=106) et il est demeuré stable jusqu'à la semaine 10 ($16,2 \pm 2,9$ g/L, N=166) et 13 ($16,5 \pm 4,5$ g/L, N=35).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Privigen®, immunoglobuline intraveineuse (humaine), peut être conservé au réfrigérateur ou à température ambiante (de +2°C à +25°C) jusqu'à la date de péremption qui est indiquée sur son emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon. Ne pas congeler. Conserver Privigen® dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. La durée de conservation de Privigen® est de 36 mois.

Reportez-vous à la section **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION** pour l'élimination.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Privigen®, immunoglobuline intraveineuse (humaine), est une solution claire ou légèrement opalescente variant d'incolore à jaune pâle. Comme c'est le cas pour toute autre solution pour usage parentéral, il convient d'examiner Privigen® à l'œil nu avant son administration afin d'y

décélérer toute particule et tout changement de couleur du jaune clair au jaune foncé. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules. Toute solution qui a été congelée ne doit pas être utilisée. NE PAS AGITER.

Privigen® ne doit pas être mélangé à tout autre produit d'IgIV ou à tout autre médicament administré par voie intraveineuse. Si nécessaire, Privigen® peut être dilué dans une solution de D5W. S'il est nécessaire d'administrer une dose importante de Privigen®, plusieurs flacons peuvent être combinés à l'aide d'une technique aseptique.

Le flacon de Privigen® est destiné à un usage unique seulement. Une fois que le flacon a été percé selon une technique aseptique, son contenu doit être utilisé immédiatement. Étant donné que la solution ne contient aucun agent de conservation, il faut jeter tout produit partiellement utilisé après 24 heures. Toute fraction de solution restante et tout matériel ayant servi à l'administration doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Nom chimique : Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Formule moléculaire et masse moléculaire : 146 000 Da (IgG₁, IgG₂ et IgG₄), 170 000 Da (IgG₃)

Formule de structure : L'IgG est constituée de deux chaînes polypeptidiques légères identiques et de deux chaînes polypeptidiques lourdes identiques, qui sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Deux ponts disulfures sont présents entre les acides aminés de la chaîne légère; un dans la région variable et l'autre dans la région constante. Quatre ponts de ce genre sont également présents entre les acides aminés de la chaîne lourde. Chaque pont disulfure délimite une boucle de 60 à 70 résidus d'acides aminés. Celles-ci forment une série de régions globulaires ayant une structure secondaire et tertiaire très semblables. Les boucles peptidiques comprises dans les ponts disulfures constituent la partie centrale d'un domaine d'environ 110 résidus d'acides aminés. Tant sur les chaînes légères que sur les chaînes lourdes, le premier de ces domaines correspond à la région variable. Un domaine supplémentaire sur la chaîne légère et trois domaines supplémentaires sur la chaîne lourde forment la région constante. Ce sont les variations dans la séquence des acides aminés des domaines variables des chaînes légères et lourdes, qui confèrent la spécificité d'une immunoglobuline. Le nombre et la répartition des ponts disulfures entre les chaînes légères et lourdes diffèrent entre les sous-classes d'IgG, avec deux pour IgG₁ et IgG₄, quatre pour IgG₂, et quinze pour IgG₃.

Propriétés physicochimiques :

Répartition des sous-classes

IgG1 69 %

IgG2 26 %

IgG3 3 %

IgG4 2 %

Norme pharmaceutique : Pharmacopée

Caractéristiques du produit :

Privigen[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine), est une solution protéique à 10 %, stérile et prête à l'emploi, composée d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes destinée à être administrée par voie intraveineuse. Privigen[®] est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain à l'aide d'un procédé combinant le fractionnement à l'éthanol froid,

le fractionnement à l'acide octanoïque couplé à une filtration en profondeur en présence d'adjuvants de filtration et la chromatographie à échange d'anions. De plus, le processus de fabrication de Privigen inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité qui réduit spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B). Les IgG ne sont pas soumises à la chaleur ni à une modification enzymatique ou chimique. Les fonctions des parties Fc et Fab des molécules d'IgG sont préservées. Les analyses des fonctions de la partie Fab, évaluées à l'aide d'essais biochimiques ou biologiques, portaient entre autres, sur sa capacité de liaison à des antigènes. Les analyses des fonctions de la partie Fc portaient sur l'activation du complément et l'activation des leucocytes par l'intermédiaire des récepteur Fc (déterminé à l'aide d'IgG complexés). La fixation/inhibition de l'activation du complément induite par le complexe immun, une fonction anti-inflammatoire de l'immunoglobuline intraveineuse, était plus importante *in vitro* avec Privigen® qu'avec d'autres préparations intraveineuses d'immunoglobulines présentement sur le marché. Privigen® n'active pas le système du complément ni la prékallicréine de façon non spécifique.

Privigen® contient au moins 98 % d'IgG ainsi que des traces d'IgA (pas plus de 25 mcg/mL d'IgA), et d'autres protéines plasmatiques. La répartition des sous-classes d'IgG est semblable à celle du plasma humain normal (*veuillez consulter Répartition des sous-classes*) Privigen® est isotonique et son osmolalité est de 320 mOsmol/kg. Privigen® ne contient pas de stabilisant de nature glucidique (p. ex. sucrose et maltose) ni d'agent de conservation, et son contenu en sodium est faible (1 mEq/L ou moins).

Privigen® a un pH de 4,8 et contient 250 mmol/L de L-proline (un acide aminé non essentiel) comme stabilisant. Le pH faible et la présence de la L-proline inhibent les réactions oxydatives (qui causent le changement de couleur du jaune clair au jaune foncé) et la formation de dimères d'IgG (qui est importante pour la tolérabilité du produit). Le contenu en dimères d'IgG dans des préparations d'IgG formulée avec 250 mmol/L de L-proline (Privigen®) ou 250 mmol/L de glycine et ayant un pH de 4,8 a été évalué après les avoir entreposées à température ambiante (25 °C) pendant 60 jours. Le pourcentage de dimères d'IgG était de 7,9 % pour Privigen® et de 11 % pour les produits formulés avec la glycine, ce qui représente une baisse d'environ 30 % du contenu en dimères dans Privigen®.

Tout le plasma utilisé dans la fabrication de Privigen® est testé en utilisant des analyses sérologiques approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B, des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et de type 2 (VIH-1/2). Il est également soumis à un test des acides nucléiques (TAN) approuvé par la FDA pour la détection du VHC et du VIH-1. Ces tests se sont avérés non réactifs (négatifs).

Inactivation virale

Le procédé de fabrication de Privigen® comprend trois étapes qui se sont avérées efficaces dans la réduction du risque de transmission des virus, et ce de façon additive. Parmi les étapes spécifiques à la réduction virale, notons l'incubation à un pH de 4 pour inactiver les virus à enveloppe et le VB19 et la filtration virale pour éliminer, par exclusion de taille, les virus avec

et sans enveloppe de taille aussi petite qu'environ 20 nanomètres. Une étape de filtration en profondeur additionnelle permet d'éliminer les protéines résiduelles autres que les IgG et favorise la capacité de réduire la présence de virus.

Ces étapes ont été validées de façon indépendante lors d'une série d'expériences *in vitro* portant sur leur capacité à inactiver ou à éliminer à la fois les virus avec et sans enveloppe. Le **tableau 10** fait état de la clairance virale lors du processus de fabrication de Privigen® et celle-ci est exprimée sous la forme du log₁₀ du facteur de réduction (LFR) moyen.

Tableau 10 – Inactivation et élimination des virus dans Privigen®

	VIH-1	VPR	VDVB	VNO	VEMC	MVM
Propriété du virus						
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN	ADN
Enveloppe	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Taille (nm)	80-100	120-200	50-70	50-70	25-30	18-24
Étape liée au procédé de fabrication	Log ₁₀ du facteur de réduction moyen					
Incubation à un pH 4	≥ 5,6	≥ 6,1	4,6	≥ 7,8	nt	nt [†]
Filtration en profondeur	≥ 6,7	≥ 5,7	3,5 ± 0,4	3,0±0,4	5,7±0,2	3,7±0,3
Filtration virale	≥ 4,7	≥ 5,8	≥ 4,6	≥ 6,8	≥ 6,3	≥ 6,5
Réduction globale (unités log₁₀)	≥ 17,0	≥ 17,6	≥ 12,7	≥ 17,6	≥ 12,0	≥ 10,2

VIH-1, virus de l'immunodéficience humaine de type 1, un modèle pour le VIH-1 et le VIH-2; VPR, virus de la pseudorange, modèle non spécifique des virus à ADN enveloppés de grande taille (p. ex. virus de l'herpès); VDVB, virus de la diarrhée virale des bovins, modèle de virus de l'hépatite C; VNO, Virus du Nil occidental; VEMC, virus de l'encéphalomyocardite, un modèle de virus de l'hépatite A; MVM, virus minute de la souris, un modèle de petits virus à ADN non enveloppés qui présentent une très grande résistance (p. ex. les parvovirus); VB19, parvovirus B19; LFR, log₁₀ du facteur de réduction; nt : non testée.

† La clairance virale du parvovirus humain B19 a été étudiée expérimentalement à l'étape d'incubation à pH 4. Le LFR estimé obtenu était ≥5,6.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

Étude pivot

Une étude multicentrique, ouverte, prospective et comportant un bras unique a permis d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de Privigen® chez des patients adultes et pédiatriques atteints de DIP et qui ont été traités pendant 12 mois. Les doses de Privigen® étaient administrées à toutes les 3 ou 4 semaines. L'âge des patients variait de 3 à 69 ans; 57,5 % des patients étaient des femmes et 42,5 %, des hommes; 77,5 % d'entre eux étaient de race blanche, 15 %, de race hispanique et 7,5 %, de race afro-américaine. Tous les patients recevaient régulièrement un traitement de substitution des immunoglobulines par voie intraveineuse depuis au moins 6 mois avant le début de l'étude.

L'analyse de l'efficacité portait sur 80 patients, dont 16 d'entre eux recevaient une dose de Privigen® à intervalle de 3 semaines alors que les 64 autres recevaient Privigen® à intervalle de 4 semaines. Les doses variaient de 200 mg/kg à 888 mg/kg de poids corporel. La dose médiane pour l'intervalle de 3 semaines était de 428,3 mg/kg de poids corporel, tandis que la dose médiane pour l'intervalle de 4 semaines était de 440,6 mg/kg de poids corporel. Les patients ont reçu un total de 1 038 perfusions de Privigen®, à savoir 272 au cours des doses administrées à intervalle de 3 semaines et 766 au cours des doses administrées à intervalle de 4 semaines. La vitesse maximale de perfusion dans 69 % (716) des perfusions était de 7 mg/kg/min ou supérieure à cette vitesse et la vitesse maximale dans 17 % (176) des perfusions était supérieure à 8 mg/kg/min.

Le taux annuel des infections bactériennes graves et aiguës (pneumonie, bactériémie/septicémie, ostéomyélite/arthritis purulente, méningite bactérienne et abcès viscéral) par patient par année constituait le critère d'évaluation primaire. Les taux d'infections autres que celles mentionnées ci-dessus, les jours où un patient était absent du travail, de l'école ou de la garderie ou incapable d'accomplir ses activités normales en raison d'une maladie, les jours d'hospitalisation, l'utilisation d'antibiotiques et la sensation de bien-être dans son ensemble constituaient les critères d'évaluation secondaires.

Extension de l'étude pivot

Une étude supplémentaire servant d'extension à l'étude pivot a été réalisée chez 55 patients adultes et pédiatriques atteints de DIP afin d'étudier des vitesses de perfusion plus rapides et d'obtenir des données supplémentaires sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de Privigen®. Cette étude a été réalisée sur des patients ayant participé à l'étude pivot initiale (n = 45) auxquels se sont rajoutés de nouveaux patients (n = 10) traités initialement avec d'autres produits d'IgIV. Seuls les patients ayant participé à l'étude pivot reçurent des perfusions à des

vitesse plus rapides (médiane : 12 mg/kg/min; maximum : 16 mg/kg/min). Ces vitesses de perfusion plus rapides furent utilisées de façon sécuritaire dans un peu plus de la moitié des patients éligibles. En tout, 97 % des perfusions administrées au groupe éligible à des vitesses plus rapides étaient réalisées à une vitesse de 12 mg/kg/min (maximum de 16 mg/kg/min). Les patients reçurent des doses de 286 à 832 mg/kg par perfusion au cours de traitements s'échelonnant sur des périodes allant de 1 à 27 mois. Douze patients furent traités à intervalle de 3 semaines alors que les 43 autres furent traités à intervalle de 4 semaines. L'âge des patients variait entre 4 à 81 ans, 26 (47,3 %) des patients étaient des hommes et 29 (52,7 %) étaient des femmes; 41 (74,5 %) d'entre eux étaient de race blanche, 9 (16,4 %) étaient de race hispanique et 5 (9,1 %) étaient de race afro-américaine.

Traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire

Une étude multicentrique, ouverte, prospective et comportant un bras unique a permis d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de Privigen® chez 57 patients atteints de PTI chronique et dont le compte plaquettaire était de $20 \times 10^9/L$ ou moins. L'âge des patients variait entre 15 et 69 ans; 59,6 % des patients étaient des femmes et 40,4 %, des hommes; tous étaient de race blanche.

Les patients ont reçu une dose de Privigen® de 2 g/kg de poids corporel administrée en deux perfusions intraveineuses de 1 g/kg de poids corporel au cours de deux journées consécutives et ont été maintenus sous observation pendant 29 jours. Cinquante-trois (93 %) patients ont reçu Privigen® à la vitesse maximale de perfusion permise (4 mg/kg/min [2,4 mL/kg/hr]).

Le critère d'évaluation primaire était le taux de réponse, défini comme étant le pourcentage de patients dont l'élévation du compte plaquettaire avait amené ce dernier à une valeur d'au moins $50 \times 10^9/L$, et ce, à l'intérieur d'une période de 7 jours suivant la première perfusion (répondants). Les critères d'évaluation secondaires incluaient l'augmentation du compte plaquettaire et le délai nécessaire pour atteindre une valeur d'au moins $50 \times 10^9/L$, et ce, à n'importe quel moment au cours de l'étude, la durée de la réponse et la régression de l'hémorragie chez les patients chez qui on avait observé des saignements au début de l'étude. Le nombre de plaquettes a été évalué aux jours 1, 2, 4, 6, 8, 15, 22 et 29. On a évalué à nouveau le nombre de plaquettes aux jours 57 et 85 chez les patients dont le nombre de plaquettes était d'au moins $50 \times 10^9/L$ lors de la visite précédente.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Première étude sur la PDIC (PRIMA)

Dans la première étude sur la PDIC, une étude multicentrique, ouverte, prospective et comportant un bras unique (PRIMA [*Privigen Impact on Mobility and Autonomy*]), a été menée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen® chez 28 patients atteints de PDIC. Les

patients étaient âgés de 22 à 79 ans; 18 (64,3 %) étaient des hommes et 10 (35,7 %) étaient des femmes, et tous étaient de race blanche.

Les patients ont reçu une dose d'induction de 2 g/kg de poids corporel répartie sur deux à cinq jours, suivi de six doses d'entretien de 1 g/kg de poids corporel administrées sur un ou deux jours consécutifs toutes les trois semaines. Les perfusions devaient initialement s'effectuer à un débit de 0,5 mg/kg de poids corporel/minute (0,3 mL/kg de poids corporel/h). Si la perfusion était bien tolérée au cours des 30 premières minutes, le débit de perfusion pouvait d'abord être augmenté à 1,0 mg/kg de poids corporel/minute (0,6 mL/kg de poids corporel/h) pour 30 autres minutes. Si la perfusion était toujours bien tolérée, le débit de perfusion pouvait être augmenté progressivement (par étapes) jusqu'à ce qu'il atteigne 8 mg/kg de poids corporel/minute (4,8 mL/kg de poids corporel/h) à la discrétion de l'investigateur.

Le score INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*; cause et traitement des neuropathies inflammatoires) corrigé à l'échelle de 10 points, a été utilisé comme paramètre primaire pour déterminer la réponse au traitement par Privigen®. La correction servait à corriger pour l'amélioration observée aux membres supérieurs seulement – un changement de 1 à 0 ou de 0 à 1 attribuable seulement aux scores des membres supérieurs n'était pas considéré comme étant important sur le plan clinique. Les réponders étaient les patients qui avaient présenté une amélioration initiale d'importance clinique (diminution de ≥ 1 point du score INCAT corrigé) s'étant maintenue jusqu'à la fin de l'étude, à la semaine 25. De plus, deux mesures d'incapacité liée à la faiblesse musculaire (force de préhension et score total du MRC) ont été utilisées comme paramètres secondaires.

Deuxième étude clinique (PATH)

Dans la deuxième étude clinique, une étude prospective multicentrique randomisée contrôlée par placebo (étude PATH [*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*]), 207 sujets atteints de PDIC ont été traités par Privigen® dans la phase d'une étude ouverte précédant la randomisation. Les sujets avaient tous déjà reçu un traitement par IgIV pendant au moins 8 semaines et leur dépendance aux IgIV avait été confirmée par l'apparition de signes cliniques de détérioration pendant une période de sevrage d'un maximum de 12 semaines. Les sujets ont reçu Privigen® à la dose de départ de 2 g/kg de poids corporel, suivie de 4 doses d'entretien de Privigen® de 1 g/kg de poids corporel toutes les trois semaines pendant un maximum de 13 semaines.

14.1 Résultats de l'étude

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

Étude pivot

Au cours de la période d'étude, d'une durée de 12 mois, le taux d'infections bactériennes graves et aiguës était de 0,08 (avec un intervalle de confiance à 97,5 %, unilatéral et à borne supérieure, de 0,182), ce qui répond aux exigences de la FDA de moins de 1 infection bactérienne grave et aiguë par patient par année. Six patients ont signalé une infection bactérienne grave et aiguë, dont trois cas de pneumonie et un cas d'arthrite purulente, un cas d'ostéomyélite et un cas d'abcès viscéral. Aucune de ces infections bactériennes graves et aiguës n'était reliée à l'utilisation de Privigen® et tous les patients ont complété l'étude.

Le taux des infections autres que celles mentionnées comme critère primaire d'évaluation était de 3,55 infections par patient par année. Les infections les plus fréquentes étaient la sinusite (31,3 %), la nasopharyngite (22,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (18,8 %), la bronchite (13,8 %) et la rhinite (13,8 %). La plupart de ces infections étaient légères ou modérées; seulement 16 (6,3 %) des 255 infections chez 10 patients étaient considérées graves.

Le **tableau 11** présente les résultats d'efficacité pour les 80 patients; on a observé des résultats similaires chez les 70 patients du groupe *per protocole*.

Tableau 11 – Résumé des résultats quant à l'efficacité chez les patients présentant un DIP

Nombre de patients		80
Infections	Taux annuel des infections bactériennes* graves aiguës confirmées	0,08 infections bactériennes graves aiguës par patient/année [†]
	Taux annuel de toutes les infections confondues	3,55 infections par patient/année
Nombre total de jours par patient		26 198
Absent du travail, de l'école ou de la garderie, ou incapable d'accomplir ses activités normales en raison d'une maladie	Nombre de jours (%)	570 (2,17 %)
	Taux annuel	7,94 jours par patient/année
Hospitalisation	Nombre de jours (%)	166 (0,63 %)

	Taux annuel	2,31 jours par patient/année
Utilisation d'antibiotique	Nombre de jours (%)	64 (80 %)
	Taux annuel	87,4 jours par patient/année
Sensation globale du bien-être [‡] , moyenne (intervalle)		2,1 (1,0-5,0) [§]

* Définies comme étant une pneumonie, une méningite bactérienne, une bactériémie, une septicémie, une ostéomyélite, une arthrite purulente et un abcès viscéral.

† Intervalle de confiance à 97,5 %, unilatéral et à borne supérieure : 0,182.

‡ Niveau de bien-être : 1 = très bien; 2 = bien; 3 = passable; 4 = faible; 5 = médiocre.

§ Résultats moyens par perfusion

Extension de l'étude pivot

Dans cette extension de l'étude pivot, le taux annuel d'infections bactériennes graves et aiguës était de 0,018 avec un intervalle de confiance à 99 %, unilatéral et à borne supérieure, de 0,117. D'autres paramètres d'efficacité, dont les taux sériques minimums d'IgG, étaient similaires à ceux observés lors de l'étude pivot.

Traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire

Des 57 patients ayant participé à l'analyse de l'efficacité, on a noté une augmentation du nombre de plaquettes à une valeur d'au moins $50 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant la première perfusion de Privigen[®] chez 46 (80,7 %) d'entre eux. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le taux de réponse (69,2 %) était bien au-dessus du taux de réponse prédéfini de 50 %, ce qui démontre une réponse clinique pertinente quant à l'augmentation des plaquettes. On a observé des résultats similaires chez les 56 patients *per protocole*.

Une augmentation du compte plaquettaire médian par rapport au niveau de référence a été observée lors de chacune des visites subséquentes. La hausse médiane la plus importante a été constatée 7 jours après la première perfusion ($123 \times 10^9/L$). Le compte plaquettaire médian maximal atteint était de $154 \times 10^9/L$. Le délai médian nécessaire à l'obtention d'un taux de plaquettes de plus de $50 \times 10^9/L$ était de 2,5 jours après la première perfusion. Ce nombre a été atteint chez 43 % des 57 patients après le jour 1 (soit le jour 2 avant la deuxième administration) et chez 75 % des patients après le jour 5.

La durée de la réponse au traitement a été analysée chez les patients chez qui on a constaté une réponse suivant la première perfusion, peu importe le temps auquel elle est survenue. La durée médiane de la réponse était de 15,4 jours (intervalle de 1 à plus de 82 jours). Chez 75 %

des patients, cette durée était d'au moins 8,8 jours; alors que chez le reste des patients, i.e. 25 %, elle était d'au moins 21,9 jours. La réponse s'est maintenue jusqu'au jour 29 chez 5 patients (9 %); par ailleurs, elle s'est maintenue jusqu'au jour 57 chez 4 patients (7 %) et, lors de leur évaluation au jour 85, le nombre médian de plaquettes était de 72 (intervalle de 6 à 242) x 10⁹/l.

On a constaté une régression de l'hémorragie chez 31 (86,1 %) des 36 patients chez qui on avait relevé des saignements au niveau de la peau lors de l'évaluation initiale, ainsi que chez les 11 patients chez qui on avait relevé des saignements dans la cavité buccale. Le taux de régression globale chez les patients chez qui on avait relevé des saignements au niveau de l'appareil génito-urinaire au début de l'étude était de 77,8 % (7 patients sur 9).

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Première étude sur la PDIC (PRIMA)

Dans l'analyse de la population en intention de traiter (ITT), le taux de répondeurs (patients ayant soutenu une réponse pendant 25 semaines) était de 46,4 % [IC à 95 % : 29,53 à 64,19]. Les résultats de la ré-analyse des données relatives au paramètre d'efficacité primaire stratifiées en fonction du prétraitement par IgIV sont présentés dans le **tableau 12** :

Tableau 12 – Données relatives au paramètre d’efficacité primaire stratifiées en fonction du prétraitement par IgIV

Population de l’étude	Prétraitement par IgIV	Nombre de patients	Nombre de répondus	Taux de répondus [%]	Score Wilson (IC à 95 %)	
					Limite inférieure	Limite supérieure
Analyse de l’ensemble des données	Prétraitement par IgIV	13	7	53,8	0,291	0,768
Analyse de l’ensemble des données	Pas de traitement par IgIV	15	6	40,0	0,198	0,643

L’analyse effectuée selon le protocole a révélé que 11 des 22 patients avaient répondu au traitement par Privigen® : taux de réponse de 50 % [IC à 95 % de 30,72 à 69,28 %].

Les résultats obtenus pour la force de préhension maximale et le score global du MRC, qui sont des mesures de l’incapacité reposant sur l’évaluation de la force musculaire, ont corroboré les résultats de l’analyse primaire.

Deuxième étude clinique (PATH)

L’amélioration de la PDIC selon le score INCAT corrigé (une diminution de ≥ 1 point) a été obtenue chez 151 des 207 (72,99%) sujets. En outre, le score MRC total s’est amélioré en moyenne de 3,6 points; l’échelle d’incapacité globale selon le modèle de Rasch pour l’inflammation (R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*)) s’est améliorée de 3,8 points; et la force de préhension de la main dominante a augmenté de 13,2 kPa en moyenne.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité due à l'administration de doses uniques et répétées

Des études de toxicité portant sur des doses répétées de L-proline ont été menées chez le rat. Au cours d'une perfusion intraveineuse d'une durée de 7 heures, 120 mmol/l et 300 mmol/l de L-proline ont été administrées à des rats sur une période de 5 ou 28 jours consécutifs. La quantité maximale de L-proline perfusée était de 1 449 mg/kg/jour. Cette dose correspond à l'administration de 42 ml d'une solution de L-proline/kg de poids corporel et représente la dose quotidienne maximale (volume) pouvant être perfusée chez les animaux. On n'a constaté aucune mort non planifiée ou signe clinique lié au traitement. De légères (statistiquement non significatives) réductions du gain en masse corporelle et une réduction de la consommation d'aliments n'ont été observées que chez le groupe de mâles assujettis à une dose élevée pendant 28 jours. On n'a remarqué aucune influence apparente du traitement sur les paramètres hématologiques. On a considéré que les écarts entre les groupes relevés au chapitre des paramètres de chimie clinique des analyses sanguines étaient sans conséquence (non liés à la dose) et que toutes les valeurs individuelles se situaient à l'intérieur de l'intervalle des valeurs témoin historiques. On n'a remarqué aucun changement quant au poids des organes ni de changement macroscopique ou microscopique lié au traitement au niveau des tissus (y compris les tissus cérébraux). Il a été possible d'établir un de « niveau sans effet indésirable observé » pour la dose élevée de 1 449 mg/kg/jour de L-proline.

Précédemment, l'administration de quantités plus faibles de L-proline (jusqu'à 960 mg/kg/jour) à des rats a été étudiée en combinaison avec le L-nicotinamide, avec ou sans isoleucine et L-leucine. Les perfusions ont été administrées sur une période allant jusqu'à 28 jours consécutifs. Certains résultats furent considérés soit non significatifs sur le plan toxicologique (niveaux d'alanine aminotransférase modérément élevés sans pathologie hépatique à l'appui ou augmentation du poids du foie), soit comme étant possiblement des artefacts méthodologiques (nombre de plaquettes modérément faible chez les rates). On a également décelé certains signes de pathologie rénale chez les rats recevant des perfusions sur une période de 28 jours consécutifs. Cependant, cela n'a pas été observé lors des études de perfusions sur des périodes de 2 et 7 jours consécutifs, mais surtout, ni lors des études d'administration de la L-proline seule à des doses plus élevées que celles administrées lors des études de la L-proline combinée au L-nicotinamide, à l'isoleucine et la L-leucine. Les résultats obtenus lors de l'utilisation de la L-proline conjointement à la L-isoleucine et au nicotinamide ne sont donc pas attribuables à la L-proline.

Cancérogénicité :

Les études sur la cancérogénicité ne sont pas appropriées pour les molécules d'IgG qu'on retrouve dans Privigen® ni pour l'excipient L-proline parce qu'ils sont tous deux disponibles de façon endogène et un dosage répété d'IgG humaines causerait des réactions immunologiques chez les espèces hétérologues. De plus, en vertu de la directive S1A de la Conférence

internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (CIH), les études sur la cancérogénicité ne sont pas requises pour les produits médicaux destinés à un usage à court terme comme Privigen®. Peu de données sur la L-proline sont disponibles dans la littérature. Il a été démontré que la L-proline n'a aucune incidence sur la progression du carcinome du canal cholédoque chez le hamster.

Génotoxicité :

Les immunoglobulines telles les IgG humaines ne peuvent interagir directement avec l'ADN ou les chromosomes. Par conséquent, il n'est pas approprié de tester de telles molécules.

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

Tolérabilité locale :

Une étude sur la tolérabilité locale chez le lapin a été menée avec Privigen® en vue d'évaluer les réactions locales putatives aux sites d'administration après l'injection de ce dernier par voie intraveineuse (i.v.), intra-artérielle (i.a.) et paraveineuse (p.v.). La formation d'érythème et d'oedème causés par l'administration du produit étudié ou d'une solution saline était faible. L'incidence et la gravité de l'érythème et de l'oedème étaient comparables entre le produit étudié et la saline lorsqu'ils étaient administrés par voie i.v. et i.a. L'incidence et la gravité de l'érythème et de l'oedème causées par l'administration p.v. du produit étudié étaient légèrement prononcées comparativement à la saline, quoique à l'intérieur de l'intervalle de tolérabilité.

Lors d'une deuxième étude sur la tolérabilité locale menée chez le lapin, on a administré Privigen® de façon sous-cutanée à des doses uniques de 0,5 mL et de 2,5 mL/kg. D'autres produits ont été évalués, soit le produit commercialisé de comparaison Beriglobin P (solution protéique à 16 %), IgPro16, IgPro18 et IgPro20. Tous les IgPros testés représentaient d'autres produits expérimentaux que CSL Behring avait formulé selon le même procédé que Privigen®, à la différence près que leur concentration en protéines était supérieure selon leur désignation (p. ex. 18 % de protéines dans IgPro18). Finalement, on a également évalué la solution d'excipient (L-proline 0,25 mmol/L, pH de 4,8). On a observé une formation d'érythème moins importante après l'utilisation de Privigen®, de IgPro16 et de la solution d'excipient qu'avec le produit de comparaison Beriglobin P. Par ailleurs, le degré de développement d'érythème après l'administration de IgPro20 et de IgPro18 était comparable à celui du produit de comparaison. On n'a remarqué aucune différence notable entre les deux doses de Privigen® testées. La fréquence et l'intensité de la formation d'oedème ont augmenté avec la hausse du

dosage du produit testé (différences de concentration en protéines des produits testés). On n'a observé aucune différence majeure du point de vue de la douleur entre les produits testés et aucune anormalité n'a été détectée d'un point de vue histologique après l'injection sous-cutanée de Privigen®.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

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

D'autres études de segment II (téatogénicité et embryotoxicité) portant sur la toxicité reproductive chez le rat ont été menées avec la L-proline à raison d'une dose de 575 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse pendant 7 heures par jour du jour 6 au jour 15 ou 17 de gestation en combinaison avec une quantité fixe de L-isoleucine et de nicotinamide. À part de légers effets sur le gain de poids maternel et foetal ainsi que sur la consommation d'aliments, on n'a décelé aucune preuve d'activité téatogène ou fœtotoxique.

Toxicité par administration répétée (y compris une évaluation toxicocinétique à l'appui) :

La valeur des tests de préparations d'immunoglobulines humaines chez des modèles animaux est limitée parce que les immunoglobulines sont actives d'un point de vue immunologique et contiennent des anticorps xénoréactifs ce qui peut entraîner des effets chez les animaux qui ne sont pas représentatifs chez l'humain. De plus, une utilisation importante des préparations faites d'immunoglobulines humaines sur une période de plusieurs années a permis d'établir un historique d'innocuité et d'efficacité clinique reconnue chez les patients. Pour ces raisons, aucune étude sur la toxicité due à l'administration répétée n'a été menée avec Privigen®.

Les autres données sur la toxicité concernent la L-proline. En raison des connaissances cliniques sur la L-proline, les études de toxicité n'ont été menées que chez une espèce animale, c'est-à-dire le rat. Les données ont été recueillies pendant la phase de développement de Privigen® ou pendant le développement de Sandoglobulin® Liquid, alors

qu'on a évalué des mélanges d'excipients qui contenaient la L-Proline. Les études ont été conçues afin de fournir des résultats directement pertinents pour le dosage clinique de Privigen[®]. Plus précisément, l'administration des doses chez les animaux a été effectuée par voie intraveineuse à raison de 7 heures par jour, ce qui simulait une perfusion d'IgIV à dose élevée chez l'humain. La limite de dosage à 28 jours se justifie par les dosages cliniques proposés d'une dose (0,2 à 0,8 g de Privigen[®]/kg de poids corporel) aux 3 ou 4 semaines chez les patients atteints de DIP ou de 1 g de Privigen[®]/kg de poids corporel administrée pendant 2 journées consécutives chez les patients atteints de PTI. Dans le cadre des études menées au cours de la phase de développement de Privigen[®], on a également étudié la glycine en plus de la L-proline. La glycine est un excipient régulièrement utilisé dans les solutions d'IgIV liquides et son utilisation avait également été envisagée au début du développement de Privigen[®]. En utilisant les formules à base de L-proline, on a réduit de 30 % le contenu en dimères à température ambiante comparativement à une formule contenant de la glycine. Un contenu faible en dimères est important pour la tolérabilité du produit.

Toxicité par administration unique :

Aucune étude de toxicité à dose unique n'est disponible pour Privigen[®] ou son excipient L-proline.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Privigen®

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Privigen®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Privigen®**.

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de dysfonction rénale, d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès ont été signalés en association avec l'utilisation de produits d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) humaines, surtout chez les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë.
- Il existe des données cliniques d'une association entre l'administration d'immunoglobulines et les événements thromboemboliques comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit et administre des immunoglobulines.
- Voici des facteurs de risque pour les événements thromboemboliques : âge avancé, utilisation d'œstrogènes, cathéters vasculaires centraux à demeure, antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, conditions hyper coagulines acquises ou héréditaires, périodes d'immobilisation prolongées, hypovolémie sévère, maladies qui augmentent la viscosité du sang et facteurs de risques cardiovasculaires (incluant obésité, hypertension, diabète de type II).
- Les thromboses peuvent survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Pour quoi Privigen® est-il utilisé?

- Privigen® est un médicament destiné aux adultes et aux enfants :
 - Qui requièrent un traitement de substitution des anticorps en raison d'un déficit immunitaire primaire ou d'un déficit immunitaire secondaire. Les patients atteints de déficience immunitaire primaire (DIP) naissent avec une capacité réduite ou une incapacité de produire des immunoglobulines. Les patients atteints de déficience

immunitaire secondaire (DIS) développent ou acquièrent une capacité réduite ou une incapacité de produire des immunoglobulines en raison de facteurs environnementaux, de certaines maladies ou de certaines thérapies;

- Patients de 15 ans et plus qui ne produisent pas assez de plaquettes sanguines et qui sont à risque d'hémorragie (purpura thrombocytopénique immunitaire, PTI);
 - Adultes qui souffrent de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC) qui est une maladie chronique caractérisée par l'inflammation des nerfs périphériques, ce qui cause des faiblesses musculaires et/ou des engourdissements, principalement dans les jambes et membres supérieurs.
-
- Privigen® est un produit hautement purifié, appelé une immunoglobuline, fabriqué à partir de plasma humain. Privigen® contient des anticorps de type immunoglobuline G (IgG), lesquels se trouvent dans le sang des individus en santé et aident à combattre les germes tels les bactéries et les virus. Les IgG sont primordiales pour que l'organisme puisse combattre les maladies puisqu'elles l'aident à éliminer ces bactéries et virus.
 - Privigen® est offert sous forme de solution stérile dans des flacons à usage unique et est administré par perfusion intraveineuse.

Comment Privigen® agit-il?

Privigen® est un produit hautement purifié, appelé une immunoglobuline, fabriqué à partir de plasma humain. Privigen® contient des anticorps de type immunoglobuline G (IgG), lesquels se trouvent dans le sang des individus en santé et aident à combattre les germes tels les bactéries et les virus. Les IgG sont primordiales pour que l'organisme puisse combattre les maladies puisqu'elles l'aident à éliminer ces bactéries et virus.

Privigen® augmente vos taux d'anticorps (dans les cas de déficits immunitaires primaires ou secondaires ou de purpura thrombocytopénique immunitaire).

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

Le mode d'action exact de Privigen® dans le traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire n'est pas connu, mais on estime qu'il bloque l'élimination des plaquettes et donc accroît leur nombre.

De même, le mode d'action précis de Privigen® dans le traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique n'est pas bien défini, mais on estime qu'il modifie possiblement la voie qui mène à la faiblesse musculaire et/ou à l'engourdissement.

Quels sont les ingrédients dans Privigen®?

Ingrédients médicinaux : Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Ingrédients non médicinaux : L-proline

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

Privigen® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Privigen® est une solution destinée à être administrée par perfusion intraveineuse.

Ce produit est offert en formulations de 2,5 g (flacon de 25 mL), 5 g (flacon de 50 mL), 10 g (flacon de 100 mL), 20 g (flacon de 200 mL) ou 40 g (flacon de 400 mL). La concentration de l'ingrédient actif est de 10 %, soit 100 g/L.

Ne prenez pas Privigen® si :

- Les personnes ayant des antécédents de réaction allergique grave à un traitement par immunoglobulines ou souffrant d'un déficit sélectif en IgA ne doivent pas utiliser Privigen®. Veuillez aviser votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique en lien avec ces situations. En tout temps, en cas de réaction allergique grave, il convient d'interrompre le traitement avec Privigen® et de communiquer immédiatement avec votre médecin ou un professionnel de la santé.
- Puisque aucune étude clinique avec Privigen® n'a été réalisée sur les femmes enceintes, si vous êtes enceinte ou pensez l'être, discutez-en avec votre médecin afin de déterminer si Privigen® est vraiment nécessaire. Consultez également votre médecin si vous allaitez.

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

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

- Si vous êtes enceinte ou vous pensez l'être;
- Si vous allaitez;
- Si vous avez des antécédents de réaction allergique ou d'autres réactions indésirables aux immunoglobulines;
- Si vous avez tout récemment été vacciné(e);
- Si vous souffrez d'un déficit en IgA;
- Si vous souffrez d'une maladie du rein;
- Si vous souffrez d'hyperprolinémie (taux élevés de proline dans le sang);

- Si vous recevez ce médicament à des doses élevées administrées soit en une seule fois ou réparties sur plusieurs jours, et votre groupe sanguin est A, B ou AB et/ou vous avez un état inflammatoire sous-jacent. Dans ces circonstances, il a souvent été signalé que les immunoglobulines augmentent le risque de destruction des cellules sanguines rouges (hémolyse).

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

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

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

Comment prendre Privigen® :

- Privigen® est administré par voie intraveineuse.
- Votre médecin déterminera la dose convenable pour votre traitement.

Dose habituelle :

La dose habituelle de Privigen® chez les patients présentant un déficit immunitaire primaire ou un déficit immunitaire secondaire est de 200 à 800 mg/kg de poids corporel, administrée à toutes les 3 ou 4 semaines.

La dose habituelle de Privigen® chez les patients souffrant du purpura thrombocytopénique immunitaire est de 1 g/kg de poids corporel pendant deux journées consécutives.

La dose initiale habituelle de Privigen® pour les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est 2 g/kg de masse corporelle répartie sur deux à cinq jours consécutifs, suivie de doses d'entretien de 1 g/kg de masse corporelle sur un à deux jours consécutifs toutes les trois semaines.

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

d'IgG désirés.

Surdosage :

Un surdosage peut conduire à une surcharge volumique liquidienne et à de l'hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Privigen®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Veillez aviser votre médecin si vous oubliez une dose. Votre prochaine dose devra être administrée aussitôt que possible afin d'assurer une efficacité adéquate.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Privigen®?

En prenant Privigen®, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les symptômes suivants sont fréquents. Si l'un ou l'autre des symptômes suivants apparaît, est sévère ou vous inquiète, consultez votre médecin ou votre pharmacien :

- Anémie
- Diarrhée
- Douleur
- Faiblesse physique (asthénie)
- Fatigue
- Fièvre
- Frissons
- Haute tension artérielle (hypertension)
- Hypersensibilité
- Maux de tête
- Nausées
- Symptômes de type grippal

- Troubles cutanés (éruption cutanée, démangeaisons, urticaire)
- Vomissements

Les examens de laboratoires de routine peuvent singulièrement révéler des changements dans le fonctionnement du foie ou des reins, ainsi qu'un changement de numération de la formule sanguine.

Si l'un ou l'autre des symptômes suivants apparaît, il faut cesser de prendre le médicament et communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien :

- Choc anaphylactique : C'est une réaction allergique grave et soudaine qui touche l'ensemble du corps. Parmi les symptômes à surveiller, notons : de l'urticaire, un gonflement au niveau de la langue, des lèvres ou de la gorge, de la difficulté à respirer, une chute de la tension artérielle, des pertes de connaissance, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements.
- Anémie hémolytique/hémolyse (le nombre de globules rouges est insuffisant en raison de la mort prématurée des globules rouges ou d'une mort des globules rouges causée par la destruction de leur membrane cellulaire). Les symptômes peuvent être : la fatigue, une faiblesse, des étourdissements, des maux de tête, des battements cardiaques rapides et des acouphènes (sifflements, bourdonnements d'oreilles).

Les symptômes suivants sont rares, mais vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien s'ils apparaissent :

- Méningite aseptique : C'est une inflammation de la membrane qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière qui n'est pas causée par une bactérie. Parmi les symptômes que vous pourriez ressentir, notons : des malaises, de la fièvre, des maux de tête qui peuvent être sévères, une raideur au niveau du cou et du dos, des nausées (maux de cœur), des vomissements, des endormissements, une photophobie (sensibilité anormale à la lumière) et une douleur lors du mouvement des yeux.
- Caillots sanguins (thromboembolie) : Si vous présentez un surplus de poids, êtes âgé(e), avez le diabète, êtes immobilisé(e) au lit depuis longtemps, avez une tension artérielle élevée, un faible volume sanguin, des problèmes touchant les vaisseaux sanguins, une tendance accrue à la coagulation du sang ou une maladie ou une affection causant un épaissement du sang. Dans de telles circonstances, les immunoglobulines peuvent augmenter le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de caillots sanguins dans les poumons ou d'obstruction d'un vaisseau sanguin dans la jambe, bien que très rarement.
- Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) : Accumulation de liquide dans les espaces remplis d'air des poumons, sans lien avec le cœur, causant des difficultés sévères à respirer, une douleur thoracique, un inconfort thoracique, une respiration

douloureuse apparaissant typiquement dans un délai de 1 à 6 heures suivant l'administration du traitement.

- Insuffisance rénale aiguë : Si vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec vos reins, ou si vous prenez des médicaments susceptibles d'endommager vos reins. Dans de telles circonstances, les immunoglobulines peuvent augmenter le risque de perte rapide et grave de la fonction rénale, bien que très rarement.
- Niveau anormalement bas de globules blancs spécifiques appelés neutrophiles (baisse du taux de neutrophiles)

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

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

AdverseReporting@CSLBehring.com

Entreposage :

Privigen® est offert en flacons à usage unique. Il ne contient aucun agent de conservation. Par conséquent, il faut jeter toute fraction de solution restante immédiatement après la perfusion. Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur ou à température ambiante (de +2 °C à +25 °C), Privigen® peut être utilisé jusqu'à la date de péremption inscrite sur l'étiquette. Il ne faut pas l'utiliser après la date de péremption. *Il ne faut pas congeler Privigen®.* Lors de l'entreposage, il convient de conserver le flacon dans sa boîte.

Il faut tenir Privigen® et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Privigen®, vous pouvez:

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

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

Dernière révision : 14 octobre, 2022