

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Sandoglobulin[®] NF Liquid

Immunoglobuline humaine intraveineuse

Solution pour perfusion à 12 %

Agent d'immunisation passive

CSL Behring Canada, Inc.
55, rue Metcalfe, bureau 1460
Ottawa (Ontario)
KIP 6L5

Date d'homologation :

Date de révision :
15 février 2007

Numéro de contrôle de la présentation : 112481

Table des matières

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	17
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE ET TOXICOLOGIE.....	25
MICROBIOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

Sandoglobulin[®] NF Liquid

Immunoglobuline humaine intraveineuse

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution pour perfusion à 12 %	L-proline, Ph.eur./Pharmacopée des États-Unis (USP); L-isoleucine, Ph.eur./USP; et nicotinamide, Ph.eur./USP.

DESCRIPTION

Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, est une solution d'immunoglobuline humaine non modifiée, claire ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle. La concentration de l'ingrédient actif présent dans Sandoglobulin[®] NF Liquid est de 12 % (120 g/l).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques qui présentent un déficit immunitaire primaire (DIP) ou un déficit immunitaire secondaire (DIS) et qui requièrent un traitement de substitution par immunoglobuline.

Pédiatrie (4-18 ans) :

On a inclus des patients de moins de 18 ans dans toutes les études cliniques portant sur le DIP.

CONTRE-INDICATIONS

Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, est contre-indiqué chez les patients suivants :

Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'immunoglobuline ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.

Les patients qui présentent une hypersensibilité aux immunoglobulines homologues, particulièrement dans les très rares cas de déficits en IgA lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA.

Sandoglobulin® NF Liquid contient les excipients L-isoleucine et L-proline et est contre-indiqué chez les patients atteints de la maladie des urines à odeur de sirop d'érable et d'hyperprolinémie. Veuillez consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Certains effets indésirables graves peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé indiqué à la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion pour détecter d'éventuels effets indésirables.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- en cas de débit de perfusion élevé;
- chez les patients présentant une hypo ou une agammaglobulinémie avec ou sans déficit en IgA;
- lors de la première administration par voie intraveineuse d'une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement de produit ou lorsque le dernier traitement remonte à une date lointaine.

En cas d'effet indésirable, il faut soit réduire le débit de perfusion, soit interrompre la perfusion. Le traitement requis varie en fonction de la nature et de la gravité de l'effet indésirable.

En cas de choc, il convient d'observer les normes médicales en vigueur en matière de traitement de l'état de choc.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma, ainsi que la mise en œuvre de mesures efficaces pour l'inactivation/élimination virale pendant la fabrication. Malgré tout, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque s'applique également aux virus et autres types d'agents infectieux inconnus ou émergents.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à l'innocuité du produit à cet égard.

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit à chaque administration de Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, pour ainsi maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Endocrinien/métabolisme

Sandoglobulin[®] NF Liquid contient l'excipient L-isoleucine. La prise de la L-isoleucine est contre-indiquée chez les patients atteints de la maladie des urines à odeur de sirop d'érable. Cette maladie consiste en un trouble héréditaire du métabolisme de décarboxylation oxydative. Une augmentation de la L-isoleucine risque d'entraîner une acidose métabolique et de conduire à un dommage cérébral.

Le nicotinamide est une vitamine hydrosoluble, en plus d'être un constituant essentiel de l'organisme humain normal. Il n'existe aucune contre-indication connue. Des concentrations sériques de nicotinamide de 0,64 mmol/l mesurées après une perfusion de 1 g/kg de poids corporel de Sandoglobulin[®] NF Liquid sont bien tolérées. Des concentrations sériques plus élevées pourraient être à la source de maux de tête et de nausées.

Sandoglobulin[®] NF Liquid contient aussi comme excipient l'acide aminé non essentiel L-proline et est, par conséquent, contre-indiqué chez les patients atteints d'hyperprolinémie. L'hyperprolinémie est une maladie héréditaire très rare qui n'affecte que quelques familles dans le monde entier. Les patients atteints d'hyperprolinémie présentent une concentration augmentée de proline dans le plasma et une excrétion urinaire augmentée de proline, d'hydroxyproline et de glycine. Les conséquences médicales semblent être modérées dans la plupart des cas; toutefois, une incidence accrue de maladie rénale est observée dans certains cas, et des symptômes neurologiques et une perturbation du développement mental sont observés dans d'autres.

Immunitaire

Les vraies réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent survenir très rarement en présence d'un déficit en IgA avec des anticorps anti-IgA.

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

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que :

- les patients ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en perfusant le produit lentement au départ (< 1 ml/kg de poids corporel/minute);

- les patients sont sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion. En particulier lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, dans le cas d'un changement de produit ou lorsque la dernière perfusion remonte à une date lointaine, ces patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

Neurologique

Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines :

Aucun effet sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'a été observé.

Rénal

Des cas d'insuffisances rénales aiguës ont été rapportés chez des patients suivant un traitement à base d'IgIV. Dans la plupart des cas, les facteurs de risque ont été cernés, notamment une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un sujet âgé de plus de 65 ans.

Lors d'une étude clinique menée auprès de patients pédiatriques souffrant d'un purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu, une baisse transitoire, allant de légère à modérée, du taux d'hémoglobine a été observée chez certains enfants après l'administration de Sandoglobulin® NF Liquid. Cette baisse a fort probablement été causée par l'affection sous-jacente, par un effet de dilution ou par un prélèvement sanguin à répétition. Il est recommandé d'assurer un suivi du taux d'hémoglobine chez ces patients. Pour obtenir des renseignements sur les effets indésirables, veuillez vous reporter à la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES.

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

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV;
- une surveillance de la diurèse;
- une surveillance du taux sérique de créatinine;
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

En cas d'atteinte rénale, on doit envisager d'interrompre l'administration d'IgIV. Bien que ces cas de dysfonctionnement rénal 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 saccharose comme stabilisant. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits à base d'IgIV ne contenant pas de sucrose doit être envisagée. De plus, le produit doit être administré à la concentration la plus faible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible.

Sandoglobulin® NF Liquid ne contient pas de glucide comme le saccharose ou le maltose.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de Sandoglobulin® NF Liquid chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, ce médicament ne doit être administré pendant la grossesse que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.

Femmes qui allaitent : Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait. Sandoglobulin® NF Liquid ne doit être administré à une femme qui allaite que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.

Surveillance et essais de laboratoire

Après injection d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut être responsable de résultats faussement positifs lors d'examens sérologiques, ce qui entraîne évidemment 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 de Coombs direct ou indirect.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

Des effets indésirables, notamment des frissons, des maux de tête, de la fièvre, des épistaxis, une rhinite, une sinusite, des douleurs abdominales, des vomissements, des réactions allergiques, des nausées, une arthralgie, de la diarrhée, une pharyngite, des infections, une bronchite, de la toux, des étourdissements, une chute de la pression artérielle et des lombalgies modérées, peuvent survenir occasionnellement.

En de rares occasions, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningite aseptique réversible, des cas isolés d'anémie hémolytique/hémolyse réversible, et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés à la suite de l'utilisation des immunoglobulines humaines normales.

L'élévation du taux sérique de créatinine et l'insuffisance rénale aiguë ont été observées à la suite de l'utilisation des immunoglobulines humaines normales.

Des accidents thrombotiques ont été signalés chez les personnes âgées, chez les patients présentant des signes d'ischémie cérébrale ou cardiaque et chez les patients aux prises avec un surpoids et atteints d'hypovolémie sévère.

En ce qui concerne l'innocuité relative aux agents transmissibles, veuillez consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Étude SAGL351

Un total de 34 patients ont été traités dans le cadre d'une étude de phase III randomisée et effectuée en double aveugle d'une durée de 6 mois menée auprès de patients atteints d'un trouble

de déficit immunitaire primaire. 17 de ces patients ont été traités par Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, et 17 patients ont été traités par Sandoglobulin[®] lyophilisé.

Tableau 1 : Nombre de patients ayant présenté des effets indésirables survenus dans les systèmes de l'organisme (nommés selon le TTMS) les plus souvent affectés chez la population visée par les essais de phase III

Indication Traitement	Déficit immunitaire primaire (DIP)	
	IGIV-F10	SAGL
Nombre de patients inclus	17	17
ayant signalé des effets indésirables	16	17
Nombre d'effets indésirables	94	117
Système de l'organisme		
Organisme entier (troubles généraux)	9	6
Affections du système nerveux périphérique et central	6	6
Affections gastro-intestinales	5	9
Affections du système respiratoire	12	14
Affections de la peau et de ses annexes	3	4
Affections musculosquelettiques	5	2
Troubles auditif et de l'équilibre	4	2
Système cardiovasculaire (troubles généraux)	0	1
Troubles du système urinaire	0	2
Affections oculaires	2	3
Affections du système réticulo-endothélial et des globules blancs	0	0
Anomalie au site d'administration	1	3

IGIV-F10 = Sandoglobulin® NF Liquid; SAGL = Sandoglobulin®; TTMS = Thésaurus de la terminologie médicale Ex-Sandoz

Le profil global des effets indésirables était similaire pour Sandoglobulin® NF Liquid et pour Sandoglobulin®. Presque tous les patients ont signalé au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents sont survenus dans des catégories de système ou organes suivants : organisme entier, système nerveux central et périphérique et systèmes gastro-intestinal et respiratoire. Les effets indésirables sont survenus le plus souvent dans le système respiratoire.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus fréquemment signalés chez la population visée par les essais de phase III

Indication Traitement	Déficit immunitaire primaire (DIP)	
	IGIV-F10	SAGL
Nombre de patients		
inclus	17	17
ayant signalé des effets indésirables	16	17
Nombre d'effets indésirables	94	117
Effet		
Maux de tête	4	4
Fièvre	2	3
Épistaxis	1	1
Rhinite	6	8
Douleur abdominale	0	1
Symptômes semblables à la grippe	4	2
Sinusite	4	2
Vomissements	2	1
Arthralgie	3	1
Diarrhée	2	4
Infection	3	3
Nausées	1	1
Pharyngite	2	3
Infection des voies respiratoires supérieures	3	6
Toux	2	4
Étourdissements	1	1
Bronchite	1	3

IGIV-F10 = Sandoglobulin® NF Liquid; SAGL = Sandoglobulin®

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Sandoglobulin® NF Liquid ou par Sandoglobulin® étaient la rhinite, l'infection des voies respiratoires supérieures et les maux de tête.

Étude ZLB04_005CR

Un total de 42 patients ont été traités dans le cadre d'une étude ouverte d'une durée de 6 mois visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de Sandogloblin® NF Liquid chez les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire. Le profil des effets indésirables pour cette étude est présenté ci-dessous dans le **tableau 3** (nombre de patients ayant subi des effets indésirables classés par catégorie de système ou organe) et dans le **tableau 4** (les effets indésirables les plus fréquents).

Tableau 3 : Systèmes ou organes les plus fréquemment (> 10 % des patients) affectés par des effets indésirables (patients visés par l'AIT)

Catégorie de système ou organe	Nombre (%) de patients N = 42
Infections et infestations	27 (64,3)
Affections du système nerveux	27 (64,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	27 (64,3)
Affections gastro-intestinales	25 (59,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	25 (59,5)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	14 (33,3)
Affections oculaires	6 (14,3)

Affections de l'oreille et du labyrinthe	5 (11,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5 (11,9)

AIT = Analyse en intention de traiter

Tableau 4 : Les effets indésirables les plus souvent signalés (> 5 % des patients) (patients visés par l'AIT)

Terminologie recommandée	Catégorie de système ou organe	Nombre (%) de patients N = 42
Maux de tête	Affections du système nerveux	25 (59,5)
Douleur pharyngo-laryngée	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	16 (38,1)
Sinusite	Infections et infestations	12 (28,6)
Diarrhée	Affections gastro-intestinales	10 (23,8)
Fatigue	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	10 (23,8)
Nausées	Affections gastro-intestinales	10 (23,8)
Pyrexie	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	10 (23,8)
Arthralgie	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	9 (21,4)
Toux	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	9 (21,4)
Congestion nasale	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	8 (19,0)
Rhinorrhée	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7 (16,7)
Frissons	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6 (14,3)
Myalgie	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	6 (14,3)
Nasopharyngite	Infections et infestations	6 (14,3)
Douleur	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6 (14,3)
Douleur abdominale	Affections gastro-intestinales	5 (11,9)
Douleur à la partie supérieure de l'abdomen	Affections gastro-intestinales	5 (11,9)
Maux de tête d'origine sinusale	Affections du système nerveux	5 (11,9)
Vomissements	Affections gastro-intestinales	5 (11,9)
Douleur thoracique	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 (9,5)
Étourdissements	Affections du système nerveux	4 (9,5)
Otalgie	Affections de l'oreille et du labyrinthe	4 (9,5)
Congestion des sinus	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4 (9,5)
Mal de dents	Affections gastro-intestinales	4 (9,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	Infections et infestations	4 (9,5)
Asthme	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3 (7,1)

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Les données de laboratoire provenant des essais cliniques de la phase III n'ont pas fait état de changements significatifs au chapitre des variables analysées chez des patients traités soit par Sandoglobulin[®] NF Liquid, soit par Sandoglobulin[®].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration de Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, chez les patients épileptiques doit faire l'objet d'une attention particulière. L'administration concomitante de phénytoïne et de doses élevées de Sandoglobulin[®] NF Liquid risque d'entraîner une toxicité hépatique, ce qui est démontré par des niveaux enzymatiques élevés. Bien que l'on considère que cet effet est causé par l'activité de la phénytoïne, on ne peut exclure la contribution du nicotinamide présent dans Sandoglobulin[®] NF Liquid.

Le nicotinamide présent dans Sandoglobulin[®] NF Liquid pourrait interagir avec le métabolisme de la primidone et de la carbamazépine.

Les interactions du nicotinamide avec des médicaments utilisés pour le traitement des maladies du cœur, notamment les bêta-bloquants et les vasodilatateurs, sont inconnues chez l'humain.

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer des vaccins à virus vivant atténué. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister pendant 1 an. Par conséquent, il importe d'effectuer un contrôle des anticorps chez les patients qui reçoivent un vaccin contre la rougeole.

Incompatibilités

Sandoglobulin[®] NF Liquid ne doit être mélangé à aucun autre médicament dans sa tubulure de perfusion.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Interférence avec des examens sérologiques

Après perfusion d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut être responsable de résultats faussement positifs lors d'examen sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains examens sérologiques portant sur les alloanticorps dirigés contre les globules rouges (p. ex. test de Coombs), la numération des réticulocytes et l'haptoglobine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie, considérations posologiques et modification posologique

Sandoglobulin® NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, remplace les anticorps IgG manquants chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire.

Dans les traitements de substitution, la posologie doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. La dose quotidienne ne doit pas excéder 1 g/kg de poids corporel. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement de substitution des déficits immunitaires primaires et secondaires

La posologie doit permettre d'atteindre une concentration minimale d'IgG (mesurée avant la perfusion suivante) d'au moins 4 à 6 g/l. Cet équilibre est généralement atteint trois à six mois après le début du traitement. La dose de départ recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel, suivie d'au moins 0,2 g/kg de poids corporel aux trois semaines.

La dose nécessaire pour atteindre une concentration minimale de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel par mois. L'intervalle entre les doses est de 2 à 4 semaines lorsque l'état d'équilibre est atteint.

Il importe de mesurer les concentrations minimales pour ajuster la posologie et l'intervalle d'administration.

Les posologies recommandées sont résumées dans le **tableau 5** qui suit :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Traitement de substitution des déficits immunitaires primaires et secondaires	- Dose de départ : 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel - Dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel	toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir une concentration minimale d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l

Dose oubliée

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

Administration

Un débit de perfusion rapide de produits d'IgIV concentrés risque d'entraîner des effets secondaires, surtout chez les patients qui reçoivent des IgIV pour la première fois. Par conséquent, il est recommandé d'administrer Sandoglobulin[®] NF Liquid à un débit de perfusion initial de 0,3 ml/kg de poids corporel/heure pendant 60 minutes chez ces patients. Si le débit de perfusion est bien toléré, il peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 1 ml/kg de poids corporel/heure. Chez les patients qui ont déjà été exposés à un produit d'IgIV, on peut administrer Sandoglobulin[®] NF Liquid à un débit de perfusion initial de 0,5 ml/kg de poids corporel/heure pendant 30 minutes. Si le débit de perfusion est bien toléré, il peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 1 ml/kg de poids corporel/heure ou de 2 mg/kg de poids corporel/minute.

Reconstitution

Sans objet. Sandoglobulin[®] NF Liquid est une préparation liquide prête à l'emploi.

SURDOSAGE

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'innocuité et l'efficacité des immunoglobulines chez l'humain ont été dûment démontrées. Les anticorps présents dans Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, qui représentent des IgG endogènes, sont des composants naturels du corps humain.

Pharmacodynamique

Sandoglobulin[®] NF Liquid contient principalement des immunoglobulines G (IgG) qui présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.

Sandoglobulin[®] NF Liquid contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1 000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est fortement proportionnelle à celle du plasma humain natif. L'administration de doses appropriées de ce produit est susceptible de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Pharmacocinétique

Sandoglobulin[®] NF Liquid est immédiatement et entièrement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse. La solution se répartit rapidement entre le plasma et le fluide extravasculaire; après environ 3 à 5 jours, l'équilibre est atteint entre les compartiments intravasculaires et extravasculaires.

Sandoglobulin[®] NF Liquid a une demi-vie d'environ 23 ± 13 jours chez l'adulte normal. Dans le cadre d'une étude contrôlée visant à comparer les caractéristiques pharmacocinétiques de Sandoglobulin[®] NF Liquid à celles de Sandoglobulin[®], des patients présentant un DIP (n = 17), ont été traités avec des doses d'IgG allant de 0,3 à 0,8 g/kg de poids corporel par mois, ce qui a permis d'obtenir des demi-vies médianes comparables : 34 jours comparativement à 41,5 jours (respectivement). Les valeurs obtenues au cours cette étude sont similaires à celles rapportées par la littérature.

Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Durée de l'effet

Les patients présentant un DIP ont habituellement besoin d'un traitement de substitution par immunoglobulines (Sandoglobulin NF Liquid) à vie. L'effet du traitement, p. ex., la prévention des infections récurrentes, repose sur le fait qu'on administre de façon continue les doses appropriées d'immunoglobulines, et ce, à des intervalles réguliers. L'expérience clinique liée à différentes immunoglobulines, y compris Sandoglobulin[®] NF Liquid, a démontré que, pour la plupart des patients, le traitement était optimal à des intervalles de 3 à 4 semaines entre les perfusions et à des doses mensuelles de 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel. Toutefois, les doses et les intervalles doivent être adaptés aux besoins cliniques de chaque patient.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé à l'abri de la lumière, à une température de 2 à 8°C. Il ne faut pas congeler le produit. Avant la date de péremption, le produit peut être conservé pendant une période d'entreposage unique à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) durant une période maximale de 6 mois, après quoi le produit non utilisé doit être jeté.

Durée de conservation

La durée de conservation est de 32 mois à une température de 2 à 8°C et à l'abri de la lumière. Cependant, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant 6 mois par le consommateur.

Durée de conservation après l'ouverture initiale : Sandoglobulin[®] NF Liquid ne contient aucun agent de conservation. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit être remis à température ambiante avant utilisation. Il ne faut pas agiter le produit. Comme dans le cas de toutes les solutions pour usage parentéral, il convient, avant administration, d'examiner à l'œil nu le produit afin d'y déceler toute particule, opacité ou décoloration. La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Il ne faut pas utiliser les solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt. Une légère décoloration jaune ne présente aucun risque et peut être ignorée. Une tubulure pour perfusion distincte doit être utilisée pour l'administration.

Toute fraction de solution restante et tout matériel ayant servi à l'administration doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique :

Solution pour perfusion (solution à 12 %). La solution d'immunoglobuline humaine non modifiée de Sandoglobulin[®] NF Liquid est claire ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.

Composition pour un flacon de 50 ml qui contient 6 g :

Immunoglobuline humaine :	6 g
L-proline :	690 mg (120 mmol/l)
L-isoleucine :	654 mg (100 mmol/l)
Nicotinamide :	486 mg (80 mmol/l)
Eau pour préparations injectables :	q.s.p. 50 ml

Composition pour un flacon de 100 ml qui contient 12 g :

Immunoglobuline humaine :	12 g
L-proline :	1 380 mg (120 mmol/l)
L-isoleucine :	1 308 mg (100 mmol/l)
Nicotinamide :	972 mg (80 mmol/l)
Eau pour préparations injectables :	q.s.p. 100 ml

Conditionnement :

Sandoglobulin[®] NF Liquid est offert dans des flacons à usage unique de 50 ml (6 g) ou de 100 ml (12 g).

Contenant : Flacon pour perfusion de verre de type II doté d'un bouchon de caoutchouc chlorobutylique gris et d'une capsule d'aluminium sertie d'une rondelle plastique amovible servant de sceau de protection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Immunoglobulines humaines normales

Nom chimique : Immunoglobuline G polyvalente humaine

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

Formule développée : 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 chaînes de la chaîne légère; une dans la région variable et l'autre dans la région constante. Quatre ponts de ce genre sont présents dans la chaîne lourde. Chaque pont disulfure comprend une boucle peptidique de 60 à 70 résidus d'acides aminés. Ceux-ci mènent à une série de régions globulaires ayant une structure tertiaire et une structure secondaire 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 lourdes, le premier de ces domaines correspond à la région variable. La partie constante de la chaîne est composée d'un domaine additionnel sur la chaîne légère et de trois domaines additionnels sur la chaîne lourde. Ce sont les variations dans la séquence des acides aminés des domaines variables des chaînes légères et lourdes, qui font la spécificité d'une immunoglobuline. Le nombre et la répartition des ponts disulfures entre les chaînes diffèrent entre les sous-classes d'IgG, avec deux pour IgG₁ et IgG₄, quatre pour IgG₂, et quinze pour IgG₃.

Propriétés physicochimiques :

Propriété	Sous-classes des immunoglobulines G			
	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Chaîne lourde	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4
Concentration sérique moyenne (mg/ml)	9	3	1	0.5
Constante de sédimentation	7 s	7 s	7 s	7 s
Masse moléculaire ($\times 10^3$)	146	146	170	146
Demi-vie chez les humains (jours)	21	20	7	21
Répartition intravasculaire (%)	45	45	45	45
Glucides (%)	2-3	2-3	2-3	2-3
Valence pour la liaison à l'antigène	2	2	2	2
% d'immunoglobuline totale	80			

Caractéristiques du produit

La concentration de l'ingrédient actif présent dans Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, est de 12 % (120 g/l). Au moins 96 % (en général 99 %) des protéines totales sont de l'IgG (au moins 90 % de l'immunoglobuline G existe sous forme de monomère et de dimère). Le produit contient d'encore plus petites quantités de fragments d'IgG (≤ 10 %), d'agrégats (≤ 2 % en général seulement 0,5 %), d'albumine (≤ 3 %) et des traces d'IgA et d'IgM. Le taux d'IgA dans le produit se situe normalement en deçà de 15 mg/l. La distribution des sous-classes d'IgG est similaire à celle du plasma humain normal.

L'osmolalité est d'environ 360 mOsmol/kg; le produit est donc pratiquement isotonique. La valeur du pH de la solution prête à l'emploi est de 5,3 et la solution ne contient aucune substance tampon.

La préparation contient des traces de chlorure de sodium (≤ 10 mmol/l). Sandoglobulin[®] NF Liquid ne contient aucun agent de conservation.

Excipients : La L-proline, la L-isoleucine et le nicotinamide sont utilisés comme stabilisants.

Les stabilisants, surtout le nicotinamide, minimisent la formation de dimères d'IgG, ce qui contribue à la tolérabilité du produit. La préparation contient des traces de chlorure de sodium. Sandoglobulin[®] NF Liquid ne contient ni glucide ni agent de conservation.

Inactivation des virus

Les étapes du procédé qui contribuent à l'innocuité virale sont les suivantes : 1) isolation du filtrat B du précipité B, 2) suspension du précipité GG et première filtration de clarification, 3) nanofiltration, 4) traitement pH4/pepsine, 5) chromatographie d'adsorption du lot sur DEAE-Sephadex et deuxième filtration de clarification, 6) adsorption du lot sur hydroxyde d'aluminium et troisième filtration de clarification. Les études de réduction/inactivation virale liées aux étapes décrites ci-dessus ont fait état de facteurs de réduction \log_{10} totaux de >28 (virus de l'immunodéficiência humaine [VIH]), de >27 (virus de la pseudorange), de >18 (virus de la diarrhée virale des bovins) et de >20 (l'entérovirus bovin).

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 6 : Résumé des données démographiques sur les patients participant aux essais cliniques dans une indication précise

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SAGL351	Étude de phase III MC, R, en DA, CTR, en GP portant sur le déficit immunitaire primaire (DIP)	0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel d'IgG par mois; Administrée par voie intraveineuse à un intervalle de 2, 3 ou 4 semaines, selon les besoins du patient; 6 mois.	17	32,3 (12-59)	7 H 10 F
ZLB04_00 5CR	Étude de phase III MC, O, à BU portant sur le DIP	0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel d'IgG*	42	32 (4-66)	29 H 13 F

CTR = comparative avec traitement de référence; DA = Double aveugle; MC = Multicentrique; O = Ouverte; GP = Groupes parallèles; R = Randomisée; BU = Bras unique; * Dose médiane reçue : 278,5 mg/kg de poids corporel à 800,7 mg/kg de poids corporel

Les caractéristiques démographiques et de base étaient celles anticipées lors de la pratique clinique.

Un total de 34 patients ont été traités dans le cadre d'une étude de phase III d'une durée de 6 mois. De ce nombre, 17 patients ont été traités par Sandoglobulin® NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, et 17 patients ont été traités par Sandoglobulin. On a désigné la préparation lyophilisée précédemment approuvée de Sandoglobulin® comme produit de comparaison à Sandoglobulin® NF Liquid.

Tableau 7 : Résumé des études de phase III menées auprès de patients

Organisation de l'étude	Produit à l'étude	Nombre de patients	Produit de comparaison	Nombre de patients	Population étudiée
SAGL351	Sandoglobulin® NF Liquid	17	Sandoglobulin®	17	Patients atteints d'un DIP ^a
ZLB04_005CR	Sandoglobulin® NF Liquid	42	Aucun	S.o.	Patients atteints d'un DIP ^b

^a Tranche d'âge réel : de 12 à 59 ans.

^b Tranche d'âge réel : de 4 à 66 ans.

L'étude SAGL351 était une étude de phase III multicentrique, randomisée, effectuée en double aveugle, comparative avec traitement de référence et réalisée en groupes parallèles chez des patients présentant un DIP. Cette étude visait à comparer l'efficacité, la pharmacocinétique, la tolérabilité et l'innocuité de Sandoglobulin® NF Liquid et de Sandoglobulin®.

L'étude ZLB04_005CR était une étude de Sandoglobulin NF Liquid multicentrique, ouverte, prospective et comportant un bras unique chez des patients présentant un DIP. Cette étude visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de Sandoglobulin NF Liquid chez des patients présentant un DIP.

Résultats d'étude

SAGL351 :

La variable d'efficacité primaire de l'étude SAGL351 était le nombre de jours où un patient était absent de l'école ou du travail, ou incapable d'accomplir ses activités quotidiennes normales en raison d'un DIP sous-jacent.

Tableau 8 : Critère d'efficacité primaire : Temps perdu (jours) en raison d'un DIP

Étude Traitement	SAGL351		
	Sandoglobulin® NF Liquid	Sandoglobulin®	Total
Patients visés par l'AIT			
Nombre de patients	17	17	34
Jours d'absence?			
Oui	10	9	19
Non	7	8	15
Valeur prédictive ^a	1,00		
Moyenne mensuelle (jours)			
Moyenne ± S.D.	0,72 ± 1,03	0,64 ± 0,95	0,68 ± 0,98
Médiane	0,3	0,3	0,3
Intervalle	0-3,7	0-3,0	0-3,7
Valeur prédictive ^b	0,75		
Population traitée selon le protocole			
Nombre de patients	16	17	33
Jours d'absence?			
Oui	10	9	19
Non	6	8	14
Valeur prédictive ^a	0,73		
Moyenne mensuelle (jours)			
Moyenne ± S.D.	0,77 ± 1,05	0,64 ± 0,95	0,70 ± 0,99
Médiane	0,3	0,3	0,3

Intervalle	0-3,7	0-3,0	0-3,7
Valeur prédictive ^b	0,61		

^a Méthode exacte de Fisher.
^b Test de Wilcoxon.

ZLB04_005CR :

Le critère d'efficacité primaire de l'étude ZLB04_005CR visait à démontrer l'innocuité du produit par l'évaluation du nombre de perfusions d'IGIV-F10 temporellement associées à des effets indésirables, sans égard au lien de causalité pendant une période de traitement de 6 mois. Les effets indésirables considérés comme ayant un lien temporel sont ceux qui sont apparus à tout moment après le début de la perfusion et au plus tard 48 heures après la fin de la perfusion.

Pour que les résultats de l'étude soient considérés positifs, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % liée au pourcentage de perfusions temporellement associées à un ou plusieurs effets indésirables devait être de < 0,4 %.

La proportion de perfusions étant temporellement associées à un ou plusieurs effets indésirables était de 0,32. La borne supérieure correspondante de l'intervalle de confiance bilatérale de 95 % était de 0,394, ce qui permet d'affirmer qu'on a effectivement répondu au principal critère d'efficacité de l'étude.

Au cours de l'étude d'une durée de six mois, aucun épisode d'infection bactérienne grave aiguë n'a été relevé, y compris la pneumonie, la méningite, la bactériémie/septicémie, l'ostéomyélite, l'arthrite purulente et l'abcès viscéral. Le taux annualisé d'infections bactériennes graves aiguës était de 0,0 avec un intervalle de confiance unique de 97,5 % d'une valeur de 0,195 au sein des patients visés par l'évaluation de l'innocuité.

Le taux annualisé de jours d'absence au travail, à l'école, à la maternelle ou à la garderie, ou de jours où la personne n'était pas en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes normales était de 5,61 jours. Dix-sept (17) des quarante-deux (42) patients faisant partie de la population visée par l'AIT se sont absents du travail, de l'école, de la maternelle ou de la garderie, ou n'ont pas été en mesure d'accomplir leurs activités quotidiennes normales. Le taux annualisé de journées d'hospitalisation était d'environ 0,9 jour. Cinq patients ont été hospitalisés.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE ET TOXICOLOGIE

Il n'a pas été possible de tester de façon significative Sandoglobulin[®] NF Liquid, immunoglobuline humaine intraveineuse, lors d'études pharmacotoxicologiques menées sur des animaux, en raison de la xénoréactivité de l'immunoglobuline humaine face aux épitopes présents dans les tissus des autres espèces.

Quoi qu'il en soit, une utilisation importante des préparations faites d'immunoglobuline humaine au fil du temps a permis d'établir un historique d'innocuité et d'efficacité clinique reconnue chez

les patients. Les anticorps présents dans Sandoglobulin® NF Liquid, qui représentent des IgG endogènes, sont des composants naturels du corps humain. En ce sens, ils peuvent être considérés non toxiques. Les essais d'innocuité chez les modèles animaux, autres que les études de tolérabilité locale, qui ne sont pas vraiment réalisables, ne sont donc pas nécessaires.

Lors de l'étude de tolérabilité locale chez les lapins, il a été démontré que Sandoglobulin® NF Liquid ou IGIV-F10 (0,3 ml par perfusion) ne cause aucune réaction locale augmentée de façon significative (quantitative et qualitative) aux sites d'administration par voie intraveineuse, péri-veineuse et intra-artérielle sur l'oreille droite des lapins, comparativement à une administration contrôlée semblable de solution saline dans l'oreille gauche. Aucune pathologie liée au traitement n'a été relevée après huit (8) jours.

La pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie du mélange d'excipients, contenant le nicotinamide, la L-isoleucine et la L-proline ont été étudiées au cours d'études *in vitro* et *in vivo*. De façon générale, le mélange d'excipients était bien toléré.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

RÉFÉRENCES

- ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. *Clin Pharm* 1992; 11: 117-36.
- Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 1992; 29 (2^e suppl.): 72-82.
- Bourgeois BF, Dodson WE, Ferrendelli JA. Interactions between primidone, carbamazepine, and nicotinamide. *Neurology* 1982; 32: 1122-6.
- Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev* 2000; 14: 94-110.
- Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1788-94.
- Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of Primary Antibody Deficiencies. *BMJ* 1994; 308: 581-5.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Fischer SH, Ochs HD, Wedgwood RJ, Skvaril F, Morell A, Hill HR, *et al.* Survival of antigen-specific antibody following administration of intravenous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Monogr Allergy* 1988; 23: 225-35.
- Gascoigne EW, Dash CH, Sutton JA, *et al.* The pharmacokinetics of immunoglobulin G after intravenous infusion: a comparison of two preparations. *Br J Clin Res* 1996; 7: 33-42.
- Givner LB. Human immunoglobulins for intravenous use: comparison of available preparations for group B streptococcal antibody levels, opsonic activity, and efficacy in animal models. *Pediatrics* 1990; 86: 955-62.
- Greenbaum BH. Differences in immunoglobulin preparations for intravenous use: a comparison of six products. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 490-6.
- Mankarious S, Lee M, Fischer S, Pyun KH, Ochs HD, Oxelius VA, *et al.* The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 634-40.
- Morell A, Schnoz M, Barandun S. Build-up maintenance of IgG serum concentrations with intravenous immunoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency. *Vox Sang* 1982; 43: 212-9.
- Ochs HD, Morell A, Skvaril F, *et al.* Survival of IgG subclasses following administration of intravenous gammaglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. In: Clinical use

of intravenous immunoglobulins (Morell A, Nydegger U, eds). *Academic Press London, New York, 1986*; pp 77-85.

Schiff RI. Treatment of primary immunodeficiency diseases with gammaglobulin. In: *Intravenous immunoglobulins in clinical practice*. Lee ME, Strand V, Eds. Marcel Dekker Inc., *New York, 1997*, pp 175-92.

Skvaril F, Gardi A. Differences among available immunoglobulin preparations for intravenous use. *Pediatr Infect Dis J 1988*; 7: S43-8.

Tankersley DL, Preston MS, Finlayson JS. Immunoglobulin G dimer: an idiotype-anti-idiotype complex. *Mol Immunol 1988*; 25: 41-8.

Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy 1969*; 13: 1-110.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Sandoglobulin® NF Liquid Immunoglobuline humaine intraveineuse

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **Sandoglobulin® NF Liquid** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **Sandoglobulin® NF Liquid**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Sandoglobulin® NF Liquid contient des « immunoglobulines », qui sont des anticorps présents dans le sang. Les immunoglobulines sont produites par le système immunitaire de votre corps et servent à combattre les infections causées par les bactéries et les virus. Si vous avez un déficit d'anticorps, il se peut que vous ne soyez pas en mesure de combattre les maladies.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoglobulin® NF Liquid est un médicament vendu sur ordonnance pour traiter les adultes et les enfants qui ont besoin d'un traitement de substitution des anticorps en raison d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire (qui sont des maladies caractérisées par de faibles taux d'anticorps, appelées « immunodéficience »).

Les effets de ce médicament :

Sandoglobulin® NF Liquid augmente vos taux d'anticorps (dans les cas de déficits immunitaires primaires ou secondaires).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous avez déjà eu une réaction allergique, une éruption cutanée, un gonflement au niveau du visage, une respiration sifflante ou de la difficulté à respirer à cause d'un des composants de **Sandoglobulin® NF Liquid** ou après avoir reçu des immunoglobulines homologues, surtout dans les très rares cas de déficits en IgA lorsqu'on vous a dit que vous avez des anticorps anti-IgA.

Si vous souffrez de la maladie des urines à odeur de sirop d'érable, vous ne devriez pas prendre **Sandoglobulin® NF Liquid**, car il contient la L-isoleucine. Il s'agit d'une maladie très rare qui est causée par l'incapacité de métaboliser (éliminer) la L-isoleucine.

Si vous souffrez d'hyperprolinémie, vous ne devriez pas prendre **Sandoglobulin® NF Liquid**, car il contient la L-proline. Il s'agit d'une maladie très rare qui est causée par l'incapacité de métaboliser (éliminer) la L-proline.

L'ingrédient médicamenteux est :

Immunoglobuline humaine intraveineuse

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

- L-isoleucine, Ph. eur./Pharmacopée des États-Unis (USP);
- L-proline, Ph. eur./USP;
- Nicotinamide, Ph. eur./USP.

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

Les formes posologiques sont :

Sandoglobulin® NF Liquid est une solution qu'on injecte par une perfusion intraveineuse.

Ce produit est offert en flacon de 50 ml, qui contient 6 g ou en flacon de 100 ml, qui contient 12 g. La concentration de l'ingrédient actif (immunoglobuline humaine intraveineuse) est de 12 %, soit 120 g/l.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- **Sandoglobulin® NF Liquid** est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux pouvant causer des maladies, par exemple des virus. Parce que **Sandoglobulin® NF Liquid** est fabriqué à partir de sang humain, il peut y avoir un risque de transmission d'agents infectieux, par exemple des virus, et, en théorie, de l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).
- Il est possible de développer des réactions allergiques, qui peuvent se présenter sous forme de fièvre, de frissons, de nausées et de vomissements. Dans de très rares cas, ces réactions allergiques peuvent provoquer un choc.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **Sandoglobulin® NF Liquid** :

- si vous souffrez d'hypogammaglobulinémie ou d'agammaglobulinémie avec ou sans déficit en immunoglobuline A;
- s'il s'agit de votre premier traitement par immunoglobuline humaine normale ou si votre dernier traitement remonte à plus de 8 semaines;
- si vous souffrez de diabète;
- si vous souffrez d'épilepsie ou si vous prenez de la phénytoïne;
- si vous souffrez d'une maladie du rein;
- si vous souffrez d'hypovolémie;
- si vous avez un surpoids;

- si vous avez plus de 65 ans.

Grossesse :

Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre tout médicament.

Allaitement :

Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre tout médicament.

Renseignements importants sur certains des ingrédients présents dans Sandoglobulin® NF Liquid :

Lorsque des médicaments sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont prises pour prévenir le risque de transmission d'infections aux patients. Ces mesures comprennent la sélection rigoureuse des donneurs de plasma et de sang pour s'assurer que les personnes à risque de transmission d'infections sont exclues, ainsi que la recherche de signes de virus et d'infections sur chaque don et sur les pools de plasma. Les fabricants de ces produits ont aussi inclus des étapes efficaces dans le procédé de fabrication afin d'inactiver ou d'éliminer les virus. Malgré ces mesures, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lors de l'administration de médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque s'applique également aux virus et autres types d'agents infectieux inconnus ou émergents.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C, et vis-à-vis des virus non enveloppés tels celui de l'hépatite A et le parvovirus B19.

Les immunoglobulines n'ont pas été associées aux infections par le parvovirus B19 ou le virus de l'hépatite A probablement parce que des anticorps dirigés contre ces infections sont présents dans le produit et offrent une protection.

Il est fortement recommandé de prendre en note le nom et le numéro de lot du produit à chaque fois qu'on vous administre **Sandoglobulin® NF Liquid**, pour conserver un registre des lots utilisés.

Prise/utilisation d'autres médicaments :

Veillez informer votre médecin si vous prenez, ou vous avez récemment pris, d'autres médicaments, y compris des produits achetés sur les tablettes ou vendus sur ordonnance.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec **Sandoglobulin® NF Liquid**, notons les anticonvulsivants suivants utilisés dans le traitement de l'épilepsie :

- Phénytoïne
- Primidone

- Carbamazépine

Vaccins :

Veillez informer votre médecin si vous prévoyez vous faire vacciner. **Sandoglobulin® NF Liquid** peut diminuer l'efficacité de certains vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois. Après avoir reçu ce médicament, il faut attendre 3 mois avant de recevoir tout vaccin à virus vivant atténué. L'effet de **Sandoglobulin® NF Liquid** sur l'efficacité du vaccin contre la rougeole peut persister pendant 1 an. Par conséquent, il faut vérifier le taux d'anticorps avant de recevoir un vaccin contre la rougeole.

Interférence avec des examens sérologiques :

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires (anti-globules rouges) risque d'interférer avec certaines analyses sanguines, qui visent à détecter la présence d'anticorps, par exemple, le test de Coombs. Avant de procéder à des analyses sanguines, veuillez informer votre médecin que vous avez reçu ce produit.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Règle générale, votre médecin ou l'infirmière vous administrera le **Sandoglobulin® NF Liquid** par perfusion intraveineuse.

Votre médecin déterminera la dose appropriée et l'intervalle des doses de **Sandoglobulin® NF Liquid** que vous recevrez, selon votre poids corporel et en fonction de la raison pour laquelle vous devez prendre **Sandoglobulin® NF Liquid**.

Surdose :

Si vous estimez que vous avez reçu trop de perfusions ou que la vitesse de perfusion est trop rapide, parlez-en immédiatement à un médecin ou à une infirmière.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, veuillez communiquer avec votre médecin pour obtenir des directives.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, **Sandoglobulin® NF Liquid** peut causer des effets secondaires.

Certaines personnes peuvent développer des effets indésirables, tels que des frissons, des maux de tête, de la fièvre, des nausées (maux de cœur), des vomissements, des réactions allergiques, une arthralgie (douleur articulaire), une chute de la pression artérielle, des lombalgies (douleurs au bas du dos) modérées, des accidents thrombotiques (thromboses) et une insuffisance aiguë des reins.

En de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent causer un choc anaphylactique, qui est une réaction

allergique constituant un danger de mort et qui se caractérise par un gonflement des tissus, de la difficulté à respirer et une chute brutale de la pression artérielle. Si vous ressentez un de ces effets, il faut tout de suite informer le médecin ou l'infirmière.

Des cas de méningites aseptiques (méningite non causée par une bactérie) ou d'inflammation de la membrane qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière ont été observés mais ont été réversibles. Parmi les symptômes à surveiller, on retrouve : 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.

Des cas isolés d'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) ont été observés mais ont été réversibles. Parmi les symptômes à surveiller, on retrouve: la fatigue, une faiblesse, des étourdissements, des maux de tête, des battements cardiaques rapides et des acouphènes (sifflements, bourdonnements d'oreilles).

De rares cas d'inflammation et de rougeur de la peau temporaires ont également été observés.

Si vous ressentez ces effets secondaires ou si vous ressentez d'autres effets secondaires non énoncés dans ce dépliant, veuillez en aviser votre médecin ou l'infirmière.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

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

- Frissons
- Maux de tête
- Fièvre
- Nausées (maux de cœur)
- Vomissements
- Réactions allergiques (urticaire, rougeur de la peau, gonflement au niveau de la bouche, des lèvres ou de la gorge)
- Diarrhée
- Infections
- Étourdissements
- Chute de la pression artérielle (manifestée par des étourdissements et des pertes de connaissance)
- Douleur articulaire
- Douleur abdominale
- Lombalgies (douleurs au bas du dos) modérées

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

- Méningite à liquide clair : Inflammation de la membrane

qui enveloppe le cerveau et la moelle épinière non 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.

- Inflammation ou rougeur temporaires de la peau.

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

- Chute brutale de la pression artérielle (manifestée par des étourdissements et des pertes de connaissance);
- Choc anaphylactique : C'est une réaction allergique grave et soudaine qui touche l'ensemble du corps. Parmi les symptômes à surveiller, on retrouve: 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 pression 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).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoglobulin® NF Liquid, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Il faut conserver **Sandoglobulin® NF Liquid** dans son emballage original, à l'abri de la lumière et à une température de 2 à 8°C. Il ne faut pas congeler **Sandoglobulin® NF Liquid**. Il ne faut pas l'utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Avant la date de péremption, il est possible de conserver le produit à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période maximale de 6 mois, après quoi le produit non utilisé doit être jeté.

Il ne faut pas utiliser **Sandoglobulin® NF Liquid** si la solution est trouble ou si elle contient des dépôts.

Il faut tenir **Sandoglobulin® NF Liquid** hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : 866-234-2345

Télécopieur sans frais : 866-678-6789

Par courriel : cadrmc@hc-sc.gc.ca*

Par courrier

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa (Ont.) K1A 0K9

REMARQUE : *Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

* *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

ou de communiquer avec CSL Behring Canada, Inc.

partéléavertisseur :

Numéro de téléavertisseur : 1-613-783-1892

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.cslbehring.com>

Pour obtenir d'autres renseignements, vous pouvez communiquer avec le promoteur, CSL Behring Canada, Inc. au : 1-613-783-1892.

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

Dernière révision : Le 15 février 2007