

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Vivaglobin[®]

Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Solution protéique à 16 % (160 mg/ml)

Immunothérapie passive

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

Date de révision : 22 novembre 2010
Date d'homologation : 20 Janvier 2011

Numéro de contrôle : 143341

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	27
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

Vivaglobin[®]

Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

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
Sous-cutanée	Solution pour perfusion sous-cutanée ≥ 96 % d'IgG	Glycine, chlorure de sodium <i>Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la rubrique Caractéristiques du produit.</i>

DESCRIPTION

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est une immunoglobuline humaine normale, polyvalente et pasteurisée, qui est destinée à l'administration par voie de perfusion sous-cutanée. Vivaglobin[®] contient 16 % de protéine dans une solution contenant également 22,5 mg/ml de glycine, 0,3% de chlorure de sodium ainsi que de l'eau pour préparation injectables U.S.P. Vivaglobin[®] est fabriqué à partir du fractionnement à l'alcool froid d'importants pools de plasma humain et n'est pas modifié chimiquement ni dégradé par voie enzymatique. Vivaglobin[®] ne contient aucun agent de conservation.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire (DIP) chez les patients adultes et pédiatriques qui requièrent un traitement de substitution par immunoglobuline.

Gériatrie (>65 ans) : Aucune étude n'a porté spécifiquement sur des personnes âgées.

Pédiatrie (2-16 ans) : Veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, à la sous-rubrique **Pédiatrie (2-16 ans)**.

CONTRE-INDICATIONS

Comme avec les autres produits d'immunoglobuline, Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est contre-indiqué chez les personnes ayant déjà présenté une réaction anaphylactique ou systémique grave à des préparations d'immunoglobulines; chez les personnes souffrant d'un déficit en IgA et chez lesquelles des anticorps anti-IgA sont présents. De même, Vivaglobin[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en Garde et Précautions Sérieuses

- Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus ainsi que, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) (voir la sous-rubrique Généralités et la rubrique RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES : Inactivation des virus).
- On a signalé que les immunoglobulines humaines étaient associées aux événements suivants :
 - Syndrome de méningite aseptique
 - accidents thromboemboliques
 - insuffisance rénale
 - hémolyse/anémie hémolytique
 - syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Généralités

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), doit être administré par voie sous-cutanée. **Ne pas administrer ce produit par voie intraveineuse.** Le débit de perfusion et la concentration recommandés par site d'injection, énoncés à la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, doivent être scrupuleusement observés. Lors du premier traitement avec Vivaglobin[®], il convient de garder les patients sous surveillance pendant et après la perfusion pour détecter d'éventuels effets indésirables.

Les patients qui reçoivent un premier traitement par immunoglobuline, qui changent de marque d'immunoglobuline ou dont le dernier traitement par immunoglobuline remonte à huit semaines peuvent être à risque de présenter des effets indésirables tels la fièvre, des frissons, des nausées et des vomissements. Dans de rares cas, ces effets indésirables peuvent provoquer un choc. Les patients sujets à de telles réactions doivent être maintenus en observation au moment de la première administration de Vivaglobin[®].

Si l'on suspecte une réaction de type anaphylactique ou anaphylactoïde, il convient d'interrompre immédiatement l'administration du produit. Il faut s'assurer que toute réaction anaphylactoïde aiguë soit traitée adéquatement du point de vue médical.

Vivaglobin[®] est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels des virus, pouvant causer des maladies. Parce que Vivaglobin[®] est fabriqué à partir de sang humain, il peut y avoir un risque de transmission d'agents infectieux, tels des virus, et en théorie, de l'agent qui cause la MCJ. Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux par de tels produits dérivés du plasma, 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, et on procède à l'inactivation et/ou à l'élimination de certains virus lors de la fabrication (voir les rubriques **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES** de la **PARTIE II** pour connaître les procédés employés pour réduire la présence de virus). Pour réduire le risque de transmission de virus, des mesures rigoureuses sont en vigueur dans les centres de prélèvement du plasma, dans les laboratoires où l'on effectue des essais sur le plasma et dans les installations de fractionnement. Les principales méthodes à suivre pour réduire la présence de virus lors du procédé de fabrication de Vivaglobin[®] sont l'inactivation par la pasteurisation (soumettre la solution aqueuse à une température de 60°C pendant 10 heures) et le fractionnement à l'alcool froid. D'autres procédés de purification appliqués lors de la fabrication de Vivaglobin[®] peuvent également réduire la présence de virus. Malgré l'application de ces mesures, ces produits peuvent quand même contenir des agents pathogènes, y compris ceux inconnus ou émergents. Par conséquent, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être entièrement éliminé. 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 1-613-783-1892. Le médecin doit discuter avec le patient des risques et des avantages qui sont associés au produit.

Au cours des essais cliniques, on n'a signalé aucun cas d'infection par le virus de l'hépatite A, B ou C, ou par le VIH relié à l'utilisation de Vivaglobin[®].

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée sur Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine). On ne sait pas s'il peut porter atteinte au fœtus, lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou entraver la reproduction chez l'humain. Vivaglobin[®] ne doit être administré pendant la grossesse que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.

Femmes qui allaitent : Vivaglobin[®] ne doit être administré à une femme qui allaite que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.

Pédiatrie (2-16 ans) : On a évalué Vivaglobin[®] lors d'une étude portant sur 6 enfants et 4 adolescents aux États-Unis et au Canada et lors d'une étude portant sur 16 enfants et 6 adolescents en Europe. On n'a constaté aucune différence apparente au niveau des profils de sécurité 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 Vivaglobin[®] chez des patients de moins de deux ans n'ont pas fait l'objet d'études.

Gériatrie : Lors des études cliniques sur Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), on n'a pu déterminer si les patients de 65 ans et plus réagissent différemment des autres patients à l'administration de Vivaglobin[®], en raison du nombre insuffisant de patients de ce groupe ayant participé à ces études cliniques.

Surveillance et essais de laboratoire

Après injection d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de divers anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut fausser les résultats des examens sérologiques, par exemple les résultats du test de Coombs direct ou indirect et du dépistage de l'anticorps anti-HBs/anti-HBc peuvent être positifs en l'absence de transmission virale.

Une vérification périodique de la fonction rénale et de la diurèse est particulièrement importante lorsqu'il est jugé que le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru. Il faut évaluer la fonction rénale, notamment en dosant l'azote uréique du sang (AUS)/la créatinine sérique, avant la perfusion initiale de Vivaglobin[®] et à intervalles convenables par la suite.

En cas de signes ou de symptômes d'hémolyse après la perfusion de Vivaglobin[®], il faut effectuer des tests appropriés pour confirmer le diagnostic, tels que le dosage de la bilirubine sérique non conjuguée, le dosage de l'haptoglobine sérique, le test d'antiglobuline directe (TAD) et le dosage de la LDH sérique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation :

Les immunoglobulines fabriquées par CSL Behring ont été utilisées en clinique, par voie intramusculaire (i.m.), depuis le début des années cinquante. L'usage sous-cutané (s.c.) du CE 1200 pour le traitement de syndromes déficitaires en anticorps est approuvé en Europe depuis 1994. La surveillance après commercialisation du produit administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée a permis de démontrer que les immunoglobulines sont bien tolérées. Les effets indésirables suivants ont été signalés en de rares occasions :

- réactions allergiques, y compris la chute de la tension artérielle, la dyspnée, des réactions cutanées, et dans des cas isolés, des chocs anaphylactiques même chez des patients n'ayant pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'administrations antérieures.
- réactions généralisées comme des frissons, de la fièvre, des maux de tête (les maux de tête peuvent également être causés par une augmentation de la pression sanguine), des malaises, des nausées, des vomissements, de l'arthralgie et une lombalgie modérée.
- réactions cardiovasculaires, particulièrement si le produit est perfusé de façon intravasculaire par mégarde.
- réactions locales au site d'injection ou de perfusion : gonflement, douleur, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et érythème.
- désordres du système nerveux : migraines et méningites aseptiques.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Il a été démontré lors d'études cliniques que l'administration de Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), était sécuritaire et bien tolérée par les patients adultes et pédiatriques. Des effets semblables à ceux observés lors de l'administration d'autres produits d'immunoglobuline peuvent survenir suite à l'administration de Vivaglobin[®]. En de rares occasions, des réactions immédiates de type anaphylactoïdes et d'hypersensibilité peuvent se produire. Dans des cas exceptionnels, la sensibilisation à l'IgA peut entraîner une réaction anaphylactique (voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des effets indésirables observés en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables aux médicaments qui proviennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les événements indésirables liés aux médicaments et pour estimer leur fréquence.

En cas de réaction d'hypersensibilité aiguë, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion et d'administrer un traitement et une thérapie de support appropriés.

Au cours de deux études cliniques, on a évalué Vivaglobin[®] chez 125 patients atteints d'un déficit immunitaire primaire. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était une réaction locale au site d'injection. Le tableau 1 présente les effets indésirables les plus souvent signalés par patient au cours des deux études cliniques, tandis que le tableau 2 présente les effets indésirables les plus fréquemment signalés par perfusion.

Tableau 1 : Effets indésirables les plus souvent signalés par patient* sans tenir compte de la causalité

	Étude clinique menée aux É.-U et au Canada (65 patients)	Étude clinique menée en Europe et au Brésil (60 patients)
Effets indésirables	Nombre de patients (% du total)	Nombre de patients (% du total)
Effets indésirables au site d'injection :	60 (92 %)	44 (73 %)
Réactions non liées au site d'injection :		
Céphalée	31 (48 %)	21 (35 %)
Troubles gastro-intestinaux	24 (37 %)	26 (43 %)
Fièvre	16 (25 %)	25 (42 %)
Nausées	12 (18 %)	0 (0 %)
Maux de gorge	11 (17 %)	5 (8 %)
Érythème	11 (17 %)	2 (3 %)
Réaction allergique	7 (11 %)	5 (8 %)
Réaction cutanée	5 (8 %)	8 (13 %)
Douleur	6 (9 %)	1 (2 %)
Diarrhée	6 (9 %)	1 (2 %)
Augmentation de la toux	6 (9 %)	1 (2 %)

*Excluant les infections

Tableau 2 : Effets indésirables les plus souvent signalés par perfusion* sans tenir compte de la causalité

	Étude clinique menée aux É.-U et au Canada (3 656 perfusions)	Étude clinique menée en Europe et au Brésil (2 297 perfusions)	Les deux études (5 953 perfusions)
Effets indésirables (≥ 1 % des perfusions)	Nombre d'effets indésirables (Fréquence ^{**})	Nombre d'effets indésirables (Fréquence ^{**})	Nombre d'effets indésirables (Fréquence ^{**})
Effets indésirables au site d'injection :	1 789 (49 %)	641 (28 %)	2 430 (41 %)
Légers	1 112 (30 %)	626 (27 %)	1 738 (29 %)
Modérés	601 (16 %)	14 (1 %)	615 (10 %)
Graves	65 (2 %)	0	65 (1 %)
Gravité inconnue	11 (< 1 %)	1 (< 1 %)	12 (< 1 %)
Réactions non liées au site d'injection :			
Céphalée	159 (4 %)	49 (2 %)	208 (3 %)
Troubles gastro-intestinaux	36 (1 %)	46 (2 %)	82 (1 %)
Fièvre	28 (1 %)	78 (3 %)	106 (2 %)

*Excluant les infections; **Fréquence = nombre de réactions/perfusion

Le tableau 3 présente les effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés par patient au cours des deux études cliniques, tandis que le tableau 4 présente les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment signalés par perfusion.

Tableau 3 : Effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment signalés par patient*

	Étude clinique menée aux É.-U et au Canada (65 patients)	Étude clinique menée en Europe et au Brésil (60 patients)
Effets indésirables liés au médicament (≥ 2 patients dans au moins une étude)	Nombre de patients (% du total)	Nombre de patients (% du total)
Effets indésirables au site d'injection :	60 (92 %)	44 (73 %)
Réactions non liées au site d'injection :		
Céphalée	21 (32 %)	0
Fièvre	2 (3 %)	7 (12 %)
Nausées	7 (11 %)	0
Érythème	4 (6 %)	1 (2 %)
Réaction cutanée	2 (3 %)	2 (3 %)
Asthénie	3 (5 %)	0
Troubles gastro-intestinaux	3 (5 %)	0
Tachycardie	2 (3 %)	0
Anomalie urinaire	2 (3 %)	0

*Excluant les infections

Tableau 4 : Effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment signalés par perfusion*

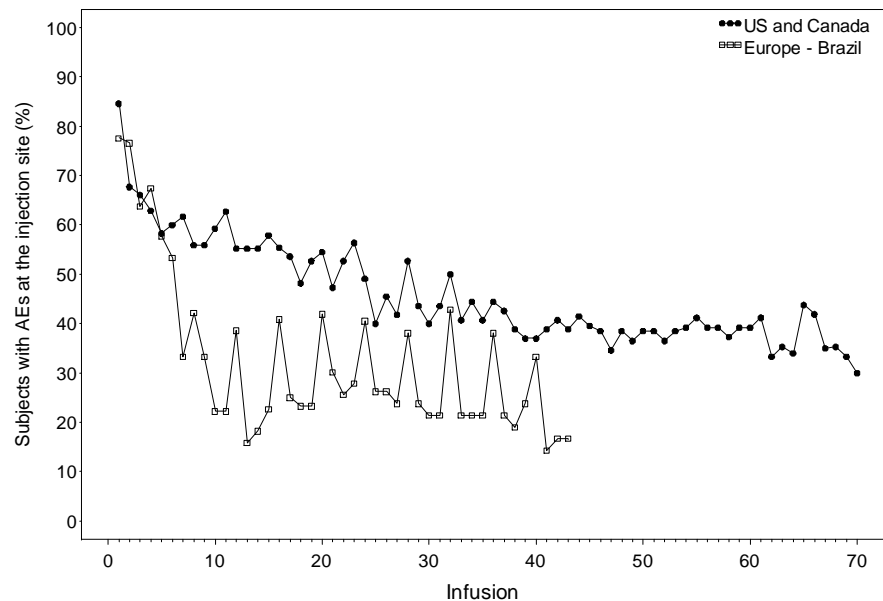
	Étude clinique menée aux É.-U et au Canada (3 656 perfusions)	Étude clinique menée en Europe et au Brésil (2 297 perfusions)	Les deux études (5 953 perfusions)
Effets indésirables (≥ 2 effets indésirables dans au moins une étude)	Nombre d'effets indésirables (Fréquence ^{**})	Nombre d'effets indésirables (Fréquence ^{**})	Nombre d'effets indésirables (Fréquence ^{**})
Effets indésirables au site d'injection :	1 787 (49 %)	633 (28 %)	2 420 (41 %)
Réactions non liées au site d'injection :			
Céphalée	59 (1,6 %)	0	59 (1 %)
Fièvre	2 (0,1 %)	18 (0,8 %)	20 (0,3 %)
Érythème	9 (0,2 %)	2 (0,1 %)	11 (0,2 %)
Nausées	9 (0,2 %)	0	9 (0,2 %)
Réaction cutanée	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)	6 (0,1 %)
Nervosité	4 (0,1 %)	0	4 (0,1 %)
Asthénie	3 (0,1 %)	0	3 (0,1 %)
Frissons	1 (< 0,1 %)	2 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Troubles gastro-intestinaux	3 (0,1 %)	0	3 (0,1 %)
Syncope	1 (< 0,1 %)	2 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Anomalie urinaire	3 (0,1 %)	0	3 (0,1 %)
Dyspnée	2 (0,1 %)	0	2 (< 0,1 %)
Douleur gastro-intestinale	2 (0,1 %)	0	2 (< 0,1 %)
Tachycardie	2 (0,1 %)	0	2 (< 0,1 %)

*Excluant les infections; **Fréquence = nombre de réactions/perfusion

Réactions locales (site d'injection) – Suite à l'utilisation de Vivaglobin[®], on a observé des réactions locales au site d'injection, notamment un gonflement léger ou modéré, une rougeur et des démangeaisons. Toutefois, la plupart des réactions locales au site d'injection se sont résorbées en quatre jours ou moins. Aucune réaction grave n'a été observée au site d'injection. Quatre patients ont interrompu le traitement par immunoglobuline sous-cutanée en raison de réactions locales au site d'injection.

De plus, le nombre de patients ayant signalé des réactions locales au site d'injection a diminué de façon importante après une utilisation répétée (voir Figure 1).

Figure 1: Nombre de patients ayant signalé des réactions locales par perfusion



Remarque : L'analyse ne porte que sur 70 perfusions.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucune anomalie significative n'a été observée quant aux résultats hématologiques et de chimie clinique lors des études cliniques.

On observe régulièrement de légères fluctuations au niveau des résultats des essais de routine en laboratoire portant sur l'innocuité, peu importe l'écart entre les résultats et l'intervalle normal. Une analyse prédéfinie de l'écart des valeurs observées pendant l'étude par rapport aux valeurs de départ a été effectuée afin de résoudre le problème d'interprétation des variations naturelles lors d'études portant sur de petits groupes. Cette analyse fut réalisée à l'aide de variations prédéfinies des paramètres validés suivants :

Tableau 5 : Résumé des variations prédéfinies de certains paramètres de laboratoire sélectionnés au cours de l'étude CE1200_3001

Paramètre	Changement prédéfini (CP)	N*	N° (%) de patients avec CP
Hémoglobine	Diminution $\geq 1,2$ mmol/l	62	3 (5 %)
Hématocrite	Diminution $\geq 0,07$	62	2 (3 %)
Globules rouges	Diminution $\geq 0,7 \cdot 10^{12}/l$	62	4 (6 %)
Compte plaquettaire	Diminution $\geq 93 \cdot 10^9/l$	62	6 (10 %)
Potassium	Diminution $\geq 1,1$ mmol/l	64	1 (2 %)
Glucose	Augmentation $\geq 4,2$ mmol/l	64	3 (5 %)

N* = Nombre de patients pour lesquels des données sur les valeurs initiales et pendant le traitement sont disponibles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration d'immunoglobuline peut entraver temporairement l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que la rougeole, les oreillons et la rubéole. Le médecin responsable de l'immunisation doit être informé de tout traitement récent avec Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), afin de prendre les précautions nécessaires.

Vivaglobin[®] ne doit pas être mélangé à d'autre produit médical.

Interactions médicament-médicament

Veillez consulter la rubrique **Aperçu**.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Veillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire.**

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), ne contient aucun agent de conservation. Par conséquent, il convient d'éliminer toute solution restante immédiatement après utilisation.

Vivaglobin[®] ne doit pas être mélangé à d'autre produit.

Vivaglobin[®] doit être injecté par voie sous-cutanée, de préférence dans l'abdomen, la cuisse, le bras ou la hanche latérale.

NE PAS INJECTER DANS UN VAISSEAU SANGUIN.

Posologie recommandée et modification posologique

Tous les patients ayant reçu Vivaglobin[®] dans le cadre des essais cliniques avaient déjà suivi un traitement par immunoglobuline. On recommande que le patient débute le traitement avec Vivaglobin[®] une semaine après avoir reçu une perfusion prévue d'immunoglobuline intraveineuse.

La première dose hebdomadaire de Vivaglobin[®] peut être calculée en multipliant la dose précédente d'immunoglobuline intraveineuse par 1,37, puis en la divisant ensuite en doses hebdomadaires en fonction de l'intervalle précédent du traitement par immunoglobuline intraveineuse; p. ex., si l'immunoglobuline intraveineuse était administrée aux trois semaines, il faut la diviser par 3. Cette dose de Vivaglobin[®] procurera une exposition générale à l'IgG (aire sous la courbe) comparable à celle du traitement précédent par immunoglobuline intraveineuse. L'administration hebdomadaire de cette dose entraînera, à l'état d'équilibre, des taux sériques stables d'IgG dont les taux maximums et minimums d'IgG sont respectivement inférieurs et supérieurs à ceux associés au traitement mensuel par immunoglobuline intraveineuse.

La dose hebdomadaire recommandée de Vivaglobin[®] est de 100 à 200 mg/kg de poids corporel, administrés par voie sous-cutanée. Les doses peuvent être modifiées avec le temps en vue d'obtenir la réaction clinique et les taux sériques d'IgG désirés. Étant donné qu'il peut y avoir des différences au niveau de la demi-vie des IgG parmi les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, la dose et l'intervalle des doses du traitement par immunoglobuline peuvent varier.

Doses et taux d'IgG associés

La concentration sérique minimum d'IgG nécessaire pour assurer la protection n'a pas été déterminée lors d'études cliniques randomisées et contrôlées. Toutefois, en fonction de l'expérience clinique, on a proposé dans une publication portant sur le traitement par immunoglobuline intraveineuse (Roifman CM et al., 1987) un taux sérique minimum d'IgG (i.e. avant la perfusion suivante) d'au moins 500 mg/dl.

Le tableau 6 présente les taux sériques minimums d'IgG relevés après un traitement avec Vivaglobin[®] lors des deux études cliniques. Ces taux peuvent servir de guide de dosage. L'administration de Vivaglobin[®] à des doses moyennes de 136 % de l'immunoglobuline du patient lors de l'étude clinique (158 mg/kg) menée aux États-Unis et au Canada et à des doses de 101 % lors de l'étude clinique (89 mg/kg) menée en Europe et au Brésil a entraîné une augmentation moyenne des taux sériques d'IgG de 255 et 86 mg/dl respectivement, par rapport aux taux sériques minimums d'IgG obtenus à partir des immunoglobulines administrées avant le début du traitement avec Vivaglobin[®].

Tableau 6 : Doses hebdomadaires de Vivaglobin[®] et taux sériques minimums d'IgG obtenus lors de deux études cliniques comparativement au traitement antérieur aux immunoglobulines.

Études cliniques (nombre de patients)	Dose moyenne d'IGSC (mg/kg de p.c.)	Dose moyenne d'IGSC (en % de la dose précédente d'IgG)	Taux sériques minimums d'IgG moyens (intervalle) (mg/dl d'IgG)	Augmentation moyenne par rapport aux taux minimums d'IgG sériques de base* (mg/dl d'IgG)
É.-U./Canada (n = 51)	158	136	1 040 (568 à 1 810)	255
Europe/Brésil (n = 47)	89	101	922 (650 à 1 684)	86

* Par rapport aux taux sériques minimums d'IgG dérivés de l'immunoglobuline relevés avant le début du traitement avec Vivaglobin[®].

Les taux sériques d'IgG peuvent faire l'objet d'un échantillonnage en tout temps pendant le traitement hebdomadaire régulier. Les taux d'IgG des patients suivant un traitement avec des immunoglobulines sous-cutanées sont restés relativement constants, comparativement aux taux minimums et maximums relevés lors du traitement avec des immunoglobulines intraveineuses.

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

NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

Au cours des études cliniques menées sur Vivaglobin[®], un volume de solution supérieur à 15 ml par site d'injection et un débit de 20 ml par heure par site d'injection n'ont pas été dépassés. Les doses de plus de 15 ml ont été divisées et perfusées simultanément à différents sites à l'aide d'une pompe à perfusion munie d'un séparateur pour permettre plusieurs injections simultanées (dans l'étude menée aux États-Unis et au Canada, on a utilisé des pompes CADD-Legacy[®]). Les sites d'injection étaient situés à un minimum de cinq centimètres (2 po) de distance.

Les zones suivantes ont été utilisées pour l'administration sous-cutanée de Vivaglobin[®] : abdomen, cuisse, bras ou hanche latérale. Le site d'injection était différent à chaque administration hebdomadaire.

Avant d'utiliser la solution, il faut attendre qu'elle soit à température ambiante. Il convient d'examiner à l'œil nu les médicaments pour usage parentéral avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent, afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules. La teinte de Vivaglobin[®] peut varier d'incolore à brun clair.

1. Utiliser une technique aseptique au moment de préparer et d'administrer une injection de Vivaglobin[®].
2. Retirer le capuchon du flacon afin de dégager la partie centrale du bouchon de caoutchouc.
3. Désinfecter le bouchon de caoutchouc du flacon avec une solution antiseptique et le laisser sécher.
4. NE PAS AGITER. Retirer la quantité appropriée de Vivaglobin[®] en injectant de l'air dans le flacon et retirer le volume approprié. Préparer la pompe et la tubulure selon les directives du fabricant.
5. Choisir le nombre de sites d'injection en fonction du volume total à administrer.
6. Désinfecter le ou les sites d'injection avec une solution antiseptique et de la polyvidone iodée, en effectuant un mouvement circulaire de l'intérieur vers l'extérieur à partir du site d'injection. Le site d'injection doit être propre et sec, et être situé à un minimum de cinq centimètres (2 po) de distance de tout autre site d'injection.
7. Vivaglobin[®] ne doit pas être perfusé dans un vaisseau sanguin. Pour s'assurer de ne pas avoir pénétré un vaisseau sanguin, tirer légèrement le piston de la seringue vers l'arrière. Si un

vaisseau sanguin a été pénétré de façon accidentelle du sang s'infiltrera dans la tubulure du cathéter. Un autre site d'injection doit alors être choisi.

8. Injecter Vivaglobin[®] en observant les directives du fabricant relatives à l'utilisation de la pompe à perfusion.
9. Après l'administration, toute fraction de solution restante et tout matériel ayant servi à l'administration doivent être éliminés conformément aux procédures relatives au biorisque.

Traitement à domicile

Dans le cas où le médecin décide qu'il est convenable d'effectuer le traitement à domicile, le médecin ou professionnel de la santé doit fournir au patient des directives sur la perfusion sous-cutanée à domicile. Ces directives doivent notamment concerner le type de matériel à utiliser, son entretien, les techniques de perfusion appropriées, le choix des bons sites de perfusion (p. ex. l'abdomen, la cuisse, le bras ou la hanche latérale), la tenue d'un carnet des traitements et les mesures à prendre en cas d'effets indésirables.

Reconstitution

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

SURDOSAGE

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique et Mode d'action

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), contient une large gamme d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants dirigés contre un grand nombre de bactéries et de virus.

Pharmacocinétique :

Vivaglobin[®] doit être administré par injection dans les tissus sous-cutanés. L'administration sous-cutanée d'immunoglobuline entraîne une diminution de la biodisponibilité, comparativement à l'administration intraveineuse (Smith et al., 1972). En effet, la biodisponibilité de Vivaglobin[®] est approximativement de 73 % lorsque comparée à l'IGIV. Différents facteurs, tels que le site d'administration et le catabolisme des IgG peuvent affecter l'absorption des immunoglobulines (Smith et al., 1972, Waniewski et al., 1994). Avec l'administration de Vivaglobin[®], les pics de taux sériques d'IgG sont moindres que ceux obtenus

avec des immunoglobulines intraveineuses (IGIV). L'administration sous-cutanée donne un taux d'IgG relativement stable à l'état d'équilibre lorsqu'administré sur une base hebdomadaire (Waniewski et al.1994, données internes). Ces profils d'IgG sériques sont représentatifs de ceux observés dans la population normale.

L'évaluation pharmacocinétique de Vivaglobin[®] a été réalisée durant une étude clinique de 12 mois menée aux États-Unis et au Canada chez des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**). Les patients étaient précédemment traités avec un IGIV et leur traitement a été substitué pour un traitement hebdomadaire sous-cutané avec Vivaglobin[®]. Après une période de transition de 3 mois (wash-in/wash-out), les patients ont reçu des doses ajustées individuellement afin de fournir une exposition systémique aux IgG (aire sous la courbe; ASC) qui n'était pas en deçà de la valeur de l'aire sous la courbe obtenue avec le traitement hebdomadaire précédent à l'IVIG. Pour les 19 sujets de l'étude *per protocole* qui eurent terminé la période de transition, l'ajustement moyen des doses de Vivaglobin[®] était de 137 % (intervalle:103 à 192 %) de celles utilisées lors du traitement hebdomadaire précédent à l'IVIG. Après 10 à 12 semaines de traitement avec Vivaglobin[®] à ce dosage, la détermination, à l'état d'équilibre, de l'ASC a été réalisée. Le ratio de la moyenne géométrique de l'ASC à l'état d'équilibre pour Vivaglobin[®], standardisé à une période de traitement hebdomadaire, comparativement au traitement à l'IGIV était de 94.5 % (intervalle: 71,4 à 110,1 %) avec une limite de confiance inférieure à 95 % de 89,8 % pour la population *per protocole* (n=17). Le tableau 7 résume les paramètres de pharmacocinétique additionnels incluant le dosage, les pics et les creux d'IgG sériques suivant les traitements avec les IGIV et Vivaglobin[®].

Tableau 7 : Résumé des Paramètres de Pharmacocinétique Additionnels - Évaluation Pharmacocinétique lors de l'étude menée aux États-Unis et au Canada- Population *per protocole*

	IGIV	Vivaglobin [®]
Nombre de patients	17	17
Posologie*		
Moyenne	120 mg/kg	165 mg/kg
Intervalle	55-243mg/kg	63-319 mg/kg
IgG pic		
Moyenne	1 735 mg/dl	1 163 mg/dl
Intervalle	1 110-3 230 mg/dl	743-2 240 mg/dl
IgG creux		
Moyenne	883 mg/dl	1 064 mg/dl
Intervalle	430-1 600 mg/dl	547-2 140 mg/dl

*Pour le traitement au IGIV : la dose hebdomadaire équivalente.

Une étude clinique de 6 mois a été menée en Europe et au Brésil sur 60 patients atteints du DIP. Après avoir atteint l'état d'équilibre à la suite d'administrations hebdomadaires de Vivaglobin[®] chez ces patients, les pics d'IgG sériques ont été observés en moyenne après 2,5 jours (intervalle: 0 à 7 jours) chez 41 patients. Le tableau 8 résume les paramètres pharmacocinétiques

additionnels pour Vivaglobin[®], tels que la concentration maximale (C_{max}), le temps de concentration maximale (t_{max}), l'aire sous la courbe (ASC) et la clairance, provenant d'une analyse supplémentaire.

Tableau 8 : Résumé des Paramètres de Pharmacocinétique additionnels – Évaluation Pharmacocinétique lors de l'étude Européenne et Brésilienne- Population *per protocole*.

	Vivaglobin[®]
Nombre de patients	41
Posologie	
Moyenne	96 mg/kg
intervalle	51-147 mg/kg
IgG creux	
Moyenne	871 mg/dl
intervalle	604-1 401 mg/dl
C_{max}	
Moyenne	949 mg/dl
Intervalle	637-1 517 mg/dl
t_{max}	
Moyenne	2,46 d
Intervalle	0-6,95 d
ASC _{demier}	
Moyenne	62,25 g/L*d
Intervalle	39,91-102,24 g/L*d
CLss/F:	
Moyenne	1,54 ml/d/kg
Intervalle	0,83-2,60 ml/d/kg

*Ces résultats sont basés sur 32 patients seulement.

En comparaison avec les taux d'IgG sériques observés avec le traitement aux IGIV mensuel (pics apparaissant rapidement suivis d'une réduction lente du taux d'IgG sérique), les taux sériques d'IgG chez les patients recevant le traitement sous-cutané hebdomadaire de Vivaglobin[®] étaient relativement stables dans les deux études.

Durée de l'effet

Au cours des deux études (une menée en Amérique du Nord et l'autre en Europe et au Brésil), les résultats d'un traitement sous-cutané hebdomadaire avec Vivaglobin[®] à des doses entre 50 et 200 mg/kg de p.c. démontraient des taux sériques minimums stables d'IgG entre 900 et 1 000 mg/dl à l'état d'équilibre (après 4 mois de traitement), sans variation importante.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le produit doit être conservé au réfrigérateur à une température de +2°C à +8°C. Au cours de sa durée de vie totale de 36 mois, Vivaglobin[®] peut être conservé à température de la pièce (n'excédant pas +25°C) pour une période maximale de 5 mois. Si le produit est entreposé en dehors du réfrigérateur, veuillez indiquer la date à laquelle il a été retiré du réfrigérateur et inscrivez la nouvelle date de péremption à l'endroit réservé à cet effet sur l'emballage. La nouvelle date de péremption devrait correspondre à la date à laquelle la période de 5 mois se

termine, ou à celle déjà indiquée sur l'emballage, selon laquelle de ces deux dates arrivera à échéance en premier. Une fois le produit retiré du réfrigérateur, il ne doit pas y être remis.

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est stable durant la période précédant la date de péremption inscrite sur l'étiquette. Ne pas congeler. Conservez les flacons dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.

Étant donné que le produit ne contient aucun agent antimicrobien, il ne faut pas procéder à l'administration du produit plus de 4 heures après l'ouverture du flacon. Il convient d'éliminer toute solution restante pour empêcher l'utilisation ultérieure d'une solution qui pourrait avoir été contaminée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est une solution prête à l'emploi et devrait être administrée à température ambiante.

La solution de Vivaglobin[®] est claire. Pendant la conservation précédant la date de péremption, sa teinte peut varier d'incolore à jaune pâle, jusqu'à brun clair. Ne pas utiliser les solutions qui sont troubles ou qui contiennent des résidus (dépôts/particules).

Toute fraction de solution restante devrait être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est offert en flacons à usage unique, qui contiennent 160 mg d'IgG par ml. Les formes posologiques et emballages offerts sont les suivants :

Flacon unique de 3 ml
Boîte de dix flacons de 3 ml
Flacon unique de 10 ml
Boîte de deux flacons de 10 ml
Boîte de dix flacons de 10 ml
Boîte de vingt flacons de 10 ml
Flacon unique de 20 ml
Boîte de dix flacons de 20 ml
Boîte de 20 flacons de 20 ml

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Nom chimique : Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet.

Répartition de la taille moléculaire:

Polymères + Fragments	≤ 10 %
Monomères + Dimères	≥ 90 %

Structure :

La composante biologique active de la substance médicamenteuse est l'immunoglobuline G (IgG) polyvalente isolée du plasma humain. La molécule en forme de Y est constituée de deux chaînes lourdes (chaînes H) identiques, qui comportent chacune une séquence d'environ 420 résidus d'acides aminés et de deux chaînes légères (chaînes L) identiques, qui comportent chacune une séquence d'environ 210 résidus d'acides aminés. La chaîne H est constituée de quatre zones ou domaines distincts (V_H , C_{H1} – C_{H3}), alors que la chaîne L est constituée de deux domaines (V_L et C_L). Les domaines V_H et V_L présentent des variations de séquence importantes, alors que les autres domaines de la chaîne H (C_{H1} – C_{H3}) et le domaine C_L sont stables. Les chaînes H sont reliées entre elles et à la chaîne L par des ponts disulfures et des liaisons non covalentes. L'IgG est caractérisée par les chaînes H de type γ . Les chaînes L sont de type κ ou de type λ . Le poids moléculaire de la chaîne H est d'environ 50 000 Da, celui de la chaîne L est d'environ 25 000 Da et celui de la molécule entière d'IgG est d'environ 150 000 Da. La combinaison structurelle des domaines V_H et V_L détermine la forme du site de liaison à l'antigène. L'IgG dispose donc de deux sites de liaisons à l'antigène identiques, situés à l'extrémité N-terminale de la molécule. Ensemble, les deux domaines situés à l'extrémité C-terminale des deux chaînes H (C_{H2} et C_{H3}) constituent le fragment Fc de la molécule d'IgG, lequel est responsable de plusieurs activités effectrices de la molécule d'IgG. Environ 3 % de la masse moléculaire est constituée de glucides liés au C_{H2} situés dans le fragment Fc de la molécule. Il existe quatre sous-classes d'IgG humaine : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. La différence entre ces sous-classes se situe au niveau de la composition en

acides aminés des chaînes γ , de leur concentration relative, du nombre et de la position des ponts disulfures entre les chaînes et des activités biologiques.

Propriétés physicochimiques :

Mobilité électrophorétique :

Gammaglobuline ≥ 96 % (Électrophorèse sur bandes d'acétate de cellulose)

IgG ≥ 95 % d'Ig (Néphélométrie)

Répartition des sous-classes d'IgG :

IgG₁ 57 – 73 %

IgG₂ 20 – 32 %

IgG₃ 3 – 5 %

IgG₄ 3 – 6 %

Activité biologique :

La substance médicamenteuse (un ultraconcentré polyvalent) contient la gamme normale d'anticorps des donneurs (voir la section ci-dessous portant sur l'activité de l'anticorps du virus de l'hépatite A). Au cours du processus de fabrication, les capacités antivirales et antibactériennes sont au moins décuplées comparativement au pool de plasma humain de départ utilisé pour le fractionnement.

Caractéristiques du Produit

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est une solution stérile destinée à l'administration par voie sous-cutanée. Il s'agit d'une solution protéique à 16 % (160 mg/ml), dont la teneur en immunoglobuline G (IgG) est d'au moins 96 %. La répartition des sous-classes d'IgG est semblable à celle du plasma humain normal. Vivaglobin[®] contient 2,25 % de glycine, 0,3 % de chlorure de sodium et de l'eau pour préparations injectables, USP. Le pH de Vivaglobin[®] oscille entre 6,4 et 7,2. Vivaglobin[®] ne contient aucun agent de conservation.

Tout le plasma utilisé dans la fabrication de Vivaglobin[®] est testé en utilisant des analyses sérologiques approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis afin de détecter la présence de l'antigène de surface de l'hépatite B, des anticorps du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et de type 2 (VIH-1/2). Il est également assujéti à un test des acides nucléiques (TAN) approuvé par la FDA pour le VHC et le VIH-1. Ces tests ont été non réactifs (négatifs). En ce qui concerne le virus de l'hépatite B (VHB), on a effectué un test des acides nucléiques expérimental sur le plasma et le résultat était négatif. Toutefois, la signification du résultat négatif n'a pas été évaluée. De plus, le plasma a fait l'objet d'un test des acides nucléiques pour le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19 (B19).

Inactivation virale

Le procédé de fabrication de Vivaglobin® comprend de nombreuses étapes qui réduisent le risque de transmission de virus. La réduction de la charge virale pendant deux de ces étapes a été évaluée par une série d'expériences *in vitro* après ajout de virus avec et sans enveloppe; ces deux étapes étaient la réduction par fractionnement (précipitation) et l'inactivation par la pasteurisation dans une solution aqueuse à 60°C pendant 10 heures. La réduction moyenne cumulative totale de la charge virale s'échelonnait de 4,8 à $\geq 11,6 \log_{10}$ (voir tableau 9 ci-dessous).

Tableau 9 : Facteurs moyens [\log_{10}] de réduction virale pour Vivaglobin

Virus Studied	Réduction virale par fractionnement	Inactivation virale par la pasteurisation	Facteur de réduction global moyen
Virus à enveloppe			
VIH	≥ 3.1	≥ 6.5	≥ 9.6
VDVB	≥ 1.5	≥ 8.7	≥ 10.2
VNO	≥ 3.7	≥ 7.9	≥ 11.6
VPR		≥ 9.3	≥ 9.3
Virus sans enveloppe			
Picarnovirus ¹ (modèle pour le VHA)	≥ 3.4	3.7^2	≥ 7.1
Parvovirus ³ (modèle pour le B19V)	≥ 2.5	2.3	≥ 4.8
B19V		≥ 5.0	≥ 5.0

¹ La capacité de réduction a été étudiée à l'aide de l'EVB (entérovirus bovin) et la capacité d'inactivation a été étudiée à l'aide de l'EVP (entérovirus porcin).

² L'inactivation du VHA à l'aide de la pasteurisation (réalisée sur des préparations d'immunoglobulines porcines afin d'éviter la neutralisation du VHA par les IgG humaines) $\geq 5.7 \log_{10}$

³ La capacité de réduction a été étudiée à l'aide du MVM (virus minute de la souris) et la capacité d'inactivation a été étudiée à l'aide du PVC (parvovirus canin).

De plus, on a évalué la capacité du procédé de fabrication à réduire les taux de protéines du prion purifiées, un agent expérimental d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) considéré comme un modèle des agents de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob atypique (vMCJ). Il a été démontré que plusieurs des étapes individuelles de production comprises dans le procédé de fabrication de Vivaglobin® permettaient de réduire les taux de protéines du prion purifiées, pour une réduction globale de la charge virale de $5 \log_{10}$. Les études ont permis d'assurer de façon raisonnable que les faibles taux d'infectivité des agents de la vMCJ/MCJ seraient éliminés s'ils étaient présents dans le produit de départ.

ESSAIS CLINIQUES

Deux études cliniques multinationales, multicentriques, prospectives et ouvertes ont permis d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP). Les résultats des deux études étaient similaires quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit.

Le tableau 10 présente les aspects démographiques de l'étude et l'organisation de l'essai.

Tableau 10 : Résumé des données démographiques sur les patients.

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude no. CE1200_3001 19 centres -États-Unis (16) -Canada (3)	Essai multicentrique, prospectif et ouvert, Phase 2/3	Dose moyenne de départ lors de l'étude CE1200 : 120 % de la dose hebdomadaire équivalente d'IGIV La dose administrée lors de l'étude CE1200 a ensuite été modifiée à 137 % de la dose hebdomadaire équivalente d'IGIV Une perfusion sous-cutanée hebdomadaire	N = 65	35 ans (5 - 66 ans)	37 H 28 F
Étude no. CE1200_3002 12 centres -Allemagne (4) -Pologne (2) -Espagne (3) -Suède (1) -Autriche (1) -Brésil (1)	Essai multinational, prospectif et ouvert, Phase 3	Dose administrée lors de l'étude CE1200 équivalente à la dose hebdomadaire du traitement de substitution par Ig précédent Une perfusion sous-cutanée hebdomadaire	N = 60	21 ans (3 - 74 ans)	43 H 17 F

Au cours d'une étude menée aux États-Unis et au Canada, 65 patients adultes et pédiatriques atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) précédemment traités sur une base mensuelle avec des immunoglobulines humaines intraveineuses (IGIV) sont passés au traitement sous-cutané hebdomadaire avec Vivaglobin[®] pendant douze (12) mois. La phase pharmacocinétique

de cette étude a permis de démontrer que la dose de Vivaglobin[®] procurait une exposition générale aux IgG (aire sous la courbe) qui n'était pas inférieure à la valeur de l'aire sous la courbe obtenu avec le traitement hebdomadaire précédent à l'IVIG. L'analyse d'efficacité *per protocole* portait sur 51 patients. Les patients ont reçu une dose hebdomadaire moyenne de Vivaglobin[®] de 158 mg/kg de poids corporel (intervalle de 34 à 352 mg/kg), ce qui représente 136 % (intervalle de 99 à 188 %) de celle utilisée lors du traitement hebdomadaire précédent à l'IVIG. Ceci a entraîné des taux sériques minimums moyens d'IgG de 1 040 mg/dl, ce qui correspond à une augmentation moyenne de 255 mg/dl par rapport aux taux sériques minimums d'IgG provenant de la thérapie initiale avec d'autres produits d'immunoglobulines et relevés avant le début du traitement avec Vivaglobin[®].

Le taux annuel des infections bactériennes graves (pneumonie bactérienne, méningite, sepsis, ostéomyélite et abcès viscéral), critère d'évaluation primaire, était de 0,04 infection par patient par année (intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,14) pour l'ensemble *per protocole* (n = 51). Deux patients ont contracté une pneumonie. Le taux annuel de toutes les infections confondues, critère d'évaluation secondaire, a été de 4,4 infections par patient par année. Les taux des sous-classes d'IgG observés dans le cadre de cette étude étaient conformes à un modèle de répartition physiologique. Les valeurs médianes étaient les suivantes: IgG₁; 703 mg/dl, IgG₂; 278 mg/dl, IgG₃; 36 mg/dl, IgG₄; 30 mg/dl.

Au cours de l'étude clinique sur Vivaglobin[®] menée en Europe et au Brésil, 60 patients adultes et pédiatriques atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) sont passés au traitement sous-cutané hebdomadaire avec Vivaglobin[®] pendant 6 mois. Avant le début de cette étude, 49 patients étaient traités avec de l'IGIV et 11 patients étaient traités avec une autre marque d'immunoglobuline sous-cutanée (humaine). L'analyse d'efficacité *per protocole* portait sur 47 patients. Les patients ont reçu une dose hebdomadaire moyenne de Vivaglobin[®] de 89 mg/kg de poids corporel (intervalle de 51 à 147 mg/kg), ce qui représente 101 % (intervalle de 81 à 146 %) de leur dose précédente. Ceci a entraîné des taux sériques d'IgG moyens de 922 mg/dl, ce qui correspond à une augmentation moyenne de 86 mg/dl par rapport aux taux sériques minimums d'IgG provenant de la thérapie initiale avec d'autres produits d'immunoglobulines et relevés avant le début du traitement avec Vivaglobin[®].

Au cours de la phase d'efficacité de cette étude, le taux annualisé des infections bactériennes graves était de 0,04 infection par patient par année (intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,21). Un patient a contracté une pneumonie. Le taux annualisé de toutes les infections confondues était de 4,3 infections par patient par année.

Le tableau 11 présente la posologie, l'efficacité et les taux sériques minimums d'IgG associés aux deux études cliniques. Contrairement aux taux sériques d'IgG observés lors du traitement mensuel par IGIV (atteinte rapide du taux maximum suivi d'une décroissance lente), les taux d'IgG obtenus avec le traitement sous-cutané hebdomadaire sont demeurés stables.

Tableau 11 : Posologie, taux annualisé des infections bactériennes graves et taux sériques minimums d'IgG relevés après le traitement avec Vivaglobin® - Phase d'efficacité chez les patients *per protocole*

	Étude clinique menée aux É.-U. et au Canada (12 mois)	Étude clinique menée en Europe et au Brésil (6 mois)
Nombre de patients	51	47
Dose de Vivaglobin® : % moyen (intervalle) de la dose d'immunoglobuline précédente : Moyenne Intervalle	136 % (99 – 188 %) 158 mg/kg de p.c. 34 – 352 mg/kg de p.c.	101 % (81 – 146 %) 89 mg/kg de p.c. 51 – 147 mg/kg de p.c.
Taux annuel/annualisé des infections bactériennes graves	0,04 infection par patient/année	0,04 infection par patient/année
Taux annuel/annualisé de toutes les infections confondues	4,4 infections par patient/année	4,3 infections par patient/année
Taux sériques minimums d'IgG : Moyenne Intervalle	1 040 mg/dl 568 – 1 810 mg/dl	922 mg/dl 650 – 1 684 mg/dl
Augmentation moyenne par rapport aux taux sériques minimums d'IgG de base*	255 mg/dl	86 mg/dl

p.c. : poids corporel

* Par rapport aux taux sériques minimums d'IgG provenant de la thérapie initiale avec d'autres produits d'immunoglobulines et relevés avant le début du traitement avec Vivaglobin®.

Le tableau 12 comprend un résumé des journées d'école ou de travail manquées et des hospitalisations en raison d'une infection. Celles-ci représentaient des critères d'évaluation secondaires pour ces deux études.

Tableau 12 : Résumé des variables d'efficacité secondaires (ensemble *per protocole*) – Phase d'efficacité

	Étude clinique menée aux É.-U. et au Canada (12 mois)	Étude clinique menée en Europe et au Brésil (6 mois)
Nombre de patients	51	47
Nombre total de jours	18 949	9 278
Nombre total de journées d'école ou de travail manquées en raison d'une infection (%)	192 (1,0 %)	69 (0,7 %)*
Taux annuel de journées d'école ou de travail manquées en raison d'une infection (jours par patient par année)	3,70	2,77*
Nombre total de journées d'hospitalisation en raison d'une infection (%)	12 (< 0,1 %)	12 (0,1 %)
Taux annuel de journées d'hospitalisation (jours par patient par année)	0,23	0,47

*Ne tient pas compte d'un patient qui s'est absenté pendant 191 des 196 jours de travail lors de la phase d'efficacité en raison d'un épuisement généralisé non lié à une infection.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Veillez consulter la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Étude d'innocuité chez le chien : À une dose de 400 mg/kg de p.c. administrée par voie sous-cutanée et allant jusqu'à 480 mg/kg de p.c. par voie intramusculaire, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé lors de l'évaluation des systèmes cardiovasculaire et respiratoire, des paramètres hématologiques et de la chimie clinique.

Études portant sur la toxicité aiguë à la suite d'administrations par voie intramusculaire chez la souris et le rat : La dose la plus élevée à avoir été testée était de 8 g/kg (50 ml/kg) de p.c. chez la souris (ce qui correspond à la limite technique) et de 1,6 g/kg (10 ml/kg) de p.c. chez le rat. Le produit a bien été toléré à toutes les doses testées. Aucun signe clinique indésirable n'a été observé et il n'y a pas eu de décès.

Études portant sur la toxicité aiguë à la suite d'administrations par voie sous-cutanée chez la souris et le rat : Aucun effet indésirable n'a été observé après l'administration d'une dose de 600 mg/kg de p.c.

Tolérabilité locale à la suite d'administrations intramusculaire ou sous-cutanée chez le lapin : Des examens cliniques, pathologiques et histopathologiques n'ont fait état d'aucune altération pertinente après l'administration d'une dose de 80 mg chez le lapin. La tolérance locale était bonne.

Études de toxicité précliniques : Le produit a été bien toléré à des doses représentant un multiple de la dose administrée chez l'humain (jusqu'à environ 80 fois la dose utilisée chez l'humain), et ce, par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Néo-antigénicité :

- **Évaluation chez le lapin (9 x 50 mg/lapin pendant 18 jours) :** Suite à des tests effectués sur le sérum des lapins en utilisant la méthode d'Ouchterlony, on a confirmé qu'aucun néo-antigène ne s'était formé à la suite de l'étape de pasteurisation.
- **Test d'anaphylaxie cutanée passive sur des cobayes :** Des cobayes ont reçu, par voie intraveineuse, un antiserum de lapin (antiserum dirigé contre la préparation pasteurisée) adsorbé à la préparation non-pasteurisée. On leur a ensuite injecté les produits pasteurisé et non pasteurisé par voie intradermique (flanc controlatéral). Le test d'anaphylaxie cutanée a confirmé qu'aucun néo-antigène ne s'était formé suite à l'étape de pasteurisation.

RÉFÉRENCES

Abrahamsen TG, Sandersen H and Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.

Chapel, HM, Spickett GP, Ericson D, *et al.* The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94-100.

Gardulf A, Andersen V, Björkander J, *et al.* Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995;345:365-9.

Gardulf A, Andersson E, Lindqvist M, Hansen S, Gustafson R. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy at home for pregnant immunodeficient women. *J Clin Immunol* 2001;21(2):150-4.

Gardulf A, Björvell H, Gustafson R, *et al.* The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* 1993;92:200-4.

Gardulf A, Hammarström L. Subcutaneous administration of immunoglobulins: What are the advantages? *Clin Immunother* 1996;6:108-16.

Gardulf A, Hammarström L and Smith CIE. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 1991;338:162-66.

Gaspar J, Gerritsen B, Jones A. Immunoglobulin replacement treatment by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 1998;78:48-51.

Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *J Allergy and Clin Immunol* 2003;112:630-3.

Roifmann CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987; 1 (8451):1075-7

Smith GN, Griffiths B, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. *Lancet* 1972; 1:1208-12

Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein JZ *et al.* Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency; use of an old method with a new product. *J Allergy and Clin Immunol* 1998;101:848-9.

Thomas MJ, Brennan VM, Chapel HH. Rapid subcutaneous immunoglobulin infusions in children. *Lancet* 1993; 342:1432-3.

Waniewski I, Gardulf A, Hammarström L. Bioavailability of γ -Globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994; 14 (2): 90-7.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Vivaglobin®
Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'homologation pour la vente au Canada de Vivaglobin® 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 Vivaglobin®. Ce résumé n'est pas conçu pour remplacer les directives de votre médecin. Vous ne devez le consulter qu'après avoir reçu les directives appropriées de votre médecin. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Vivaglobin® est un médicament destiné aux adultes et aux enfants qui requièrent un traitement de substitution des anticorps en raison d'un déficit immunitaire primaire.

Vivaglobin® est offert sous forme de solution stérile dans des flacons à usage unique et est administré par injection sous-cutanée (sous la peau). **Ne pas administrer Vivaglobin® dans un vaisseau sanguin (veine ou artère), étant donné qu'on ne dispose pas de renseignements relatifs à la sûreté d'une telle procédure pour les patients.**

Pour que le traitement soit efficace, il convient d'observer scrupuleusement les directives du médecin quant à la dose de Vivaglobin® et au calendrier des traitements.

Les effets de ce médicament :

Vivaglobin® est un médicament pour le traitement du déficit immunitaire primaire, une affection qui implique un dysfonctionnement du système de défense naturel – le système immunitaire – de la personne.

En temps normal, notre système immunitaire nous aide à nous défendre contre les infections en reconnaissant les bactéries potentiellement nocives et les virus qui pénètrent notre organisme à tous les jours. Le système immunitaire produit alors des protéines spéciales appelées anticorps, qui combattent les envahisseurs (germes). Cependant, lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement, il est incapable de produire ces précieux anticorps, ce qui nous rend vulnérables aux maladies.

Vivaglobin® est défini comme un traitement de substitution des anticorps parce qu'il remplace les anticorps IgG manquants, et indispensables, chez les personnes dont les taux de ces protéines anti-infections sont faibles. En remplaçant ces anticorps importants, Vivaglobin® permet aux personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire de mieux combattre les infections

potentielles et même de les éviter.

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

Les personnes ayant des antécédents de réaction allergique grave à un traitement par immunoglobuline ou souffrant d'un déficit sélectif en IgA ne doivent pas utiliser Vivaglobin®. Veuillez en 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 Vivaglobin® et de communiquer immédiatement avec votre médecin ou un professionnel de la santé.

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, discutez avec votre médecin afin de déterminer si vous devez tout de même utiliser Vivaglobin® étant donné qu'aucune étude clinique portant sur les femmes enceintes n'a été menée. Consultez également votre médecin si vous allaitez.

L'ingrédient médicamenteux est :

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

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Vivaglobin® contient aussi les ingrédients non médicamenteux suivants : 2,25 % de glycine, 0,3 % de chlorure de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

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

Les formes posologiques sont :

Vivaglobin® est une solution destinée à la perfusion par voie sous-cutanée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).
- On a signalé que les immunoglobulines humaines étaient associées aux événements suivants :
 - syndrome de méningite aseptique
 - accidents thromboemboliques
 - insuffisance rénale
 - hémolyse/anémie hémolytique
 - syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Vivaglobin[®] si :

- vous êtes enceinte ou vous pensez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez des antécédents de réaction allergique ou d'autres réactions indésirables aux immunoglobulines;
- vous avez tout récemment été vacciné(e);
- vous souffrez d'un déficit en IgA.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vivaglobin[®] peut entraver l'efficacité de vaccins contre certains virus, tels que les virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole (vaccin RRO). Le médecin responsable de l'immunisation doit être informé de tout traitement récent avec Vivaglobin[®] afin de prendre les précautions nécessaires.

Vivaglobin[®] ne doit pas être mélangé à tout autre produit.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment dois-je utiliser Vivaglobin[®] ?

Vivaglobin[®] est administré par voie sous-cutanée (sous la peau). Il ne faut pas administrer Vivaglobin[®] dans un vaisseau sanguin (veine ou artère).

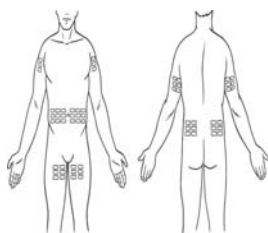
Votre médecin déterminera la dose convenable pour votre traitement.

Votre médecin ou un professionnel de la santé vous enseignera les techniques appropriées pour administrer Vivaglobin[®]. **Vous ne devez suivre les directives qui suivent qu'après avoir appris ces techniques.**

Préparation en vue du traitement

Il est recommandé de se servir des sites anatomiques suivants pour administrer Vivaglobin[®] par perfusion sous-cutanée :

- Abdomen
- Cuisses
- Bras
- Hanche latérale



Pour faire le bon choix du site d'injection, veuillez consulter votre médecin ou un professionnel de la santé.

Instructions pour l'administration

Les instructions suivantes ne sont fournies qu'à titre indicatif. Avant d'administrer Vivaglobin[®], veuillez à être conseillé par un médecin et avoir reçu d'un professionnel de la santé une formation adéquate sur la préparation et l'utilisation du produit.

1. Avant d'administrer Vivaglobin[®], amenez le ou les flacons à température ambiante (+20°C à +25°C). Rassemblez sur une surface plane et propre, une table par exemple, tous les articles nécessaires au traitement, c'est-à-dire les flacons de Vivaglobin[®], le registre ou calendrier des traitements, une pompe à perfusion, la tubulure d'administration, les accessoires d'injection sous-cutanée, des raccords de tubulure en Y, des tampons à l'alcool, un nettoyant antiseptique pour la peau, des seringues, des aiguilles, des gazes hydrophiles ou pansements chirurgicaux transparents, du ruban adhésif et un contenant pour disposer des objets pointus ou tranchants. Votre médecin ou un professionnel de la santé pourra vous fournir une liste exhaustive de matériel. Discutez avec votre médecin ou le professionnel de la santé du port des gants lors de la préparation et de l'administration de Vivaglobin[®] (Figure 1).



2. Plusieurs types de pompes à perfusion ambulatoires peuvent être utilisés pour administrer Vivaglobin[®]. Un professionnel de la santé pourra vous aider à choisir le type de pompe qui vous convient. Observez les directives du fabricant de la pompe avant de préparer la pompe à perfusion et la tubulure d'administration. Ajustez le débit de perfusion de la pompe selon les recommandations du professionnel de la santé.
3. Lavez et séchez convenablement vos mains avant de manipuler le matériel de perfusion de Vivaglobin[®] (Figure 2).



4. Avant d'administrer Vivaglobin[®], examinez à l'œil nu la solution afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration en exécutant une légère rotation du flacon (sans toutefois l'agiter). La solution de Vivaglobin[®] devrait être claire et varier d'incolore à brun clair. Si la solution est trouble ou contient des particules ou si la capsule inviolable est

manquante, n'utilisez pas le produit. Vérifiez la date de péremption de chaque flacon de Vivaglobin®. Si le produit est périmé, ne l'utilisez pas (Figure 3).



5. Retirez la capsule du flacon pour dégager la partie centrale du bouchon de caoutchouc. Désinfectez le bouchon de caoutchouc à l'aide d'un tampon à l'alcool et laissez sécher. Évitez d'agiter le flacon de Vivaglobin® lorsque vous désinfectez le bouchon de caoutchouc (Figures 4 et 5).



6. Préparez le matériel qui servira à extraire Vivaglobin® du flacon. Si vous utilisez une seringue, au moyen d'une technique aseptique prescrite par un professionnel de la santé, fixez une aiguille à l'extrémité de la seringue (Figure 6).



7. Tirez le piston de la seringue vers l'arrière pour y introduire un volume d'air équivalant au volume de Vivaglobin® requis. Déposez le flacon de Vivaglobin® sur une surface plane et insérez l'aiguille au centre du bouchon de caoutchouc du flacon. Injectez l'air dans le flacon et laissez-y la seringue et l'aiguille. Renversez délicatement le flacon comme il est indiqué sur l'illustration. Tirez la solution de Vivaglobin® à l'aide de la seringue et retirez-la du flacon une fois remplie. Retirez l'aiguille de la seringue remplie de Vivaglobin® et jetez-la dans le contenant destiné à cette fin. Répétez au besoin cette étape avec d'autres flacons selon la dose de Vivaglobin® recommandée (Figure 7).



8. Remplissez le réservoir de la pompe à perfusion et préparez la tubulure d'administration ainsi que l'aiguille ou le cathéter selon les directives du fabricant. La préparation de la tubulure d'administration consiste à retirer l'air de la tubulure et de l'aiguille (ou du cathéter) qui serviront à l'administration de Vivaglobin® par voie de perfusion. Vous pouvez également relier la seringue remplie de Vivaglobin® à la tubulure d'administration et pousser délicatement le piston de la seringue afin de remplir la tubulure de Vivaglobin® jusqu'à ce qu'une goutte apparaisse à l'extrémité de l'aiguille ou du cathéter (Figure 8).



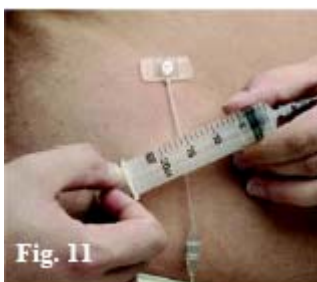
9. Choisissez le site d'injection approprié pour procéder à la perfusion en fonction de la dose requise et des recommandations du professionnel de la santé. Désinfectez le site d'injection choisi avec le nettoyant antiseptique pour la peau, en commençant par le centre et en exécutant des mouvements circulaires vers l'extérieur. Laissez sécher avant de passer à l'étape suivante. Si le professionnel de la santé recommande d'utiliser plus d'un site d'injection pour procéder à l'administration de Vivaglobin®, veillez laisser un espace d'au moins 5 centimètres entre les sites, la dose maximale recommandée par site d'injection étant de 15 ml (Figure 9).



10. Pincez la peau entre le pouce et l'index autour du site d'injection. Conformément aux directives du professionnel de la santé, insérez directement l'aiguille dans le tissu sous-cutané, et **non** dans un vaisseau sanguin (Figure 10).



11. Chaque fois qu'une aiguille est insérée, vous devez vous assurer qu'aucun vaisseau n'a été pénétré par mégarde, et ce, avant de commencer la perfusion. Pour ce faire, fixez une seringue stérilisée à l'extrémité de la tubulure d'administration et tirez délicatement sur le piston de la seringue. Vérifiez si du sang s'infiltre dans la tubulure d'administration. Si vous constatez que du sang s'infiltre dans la tubulure d'administration, retirez et jetez l'aiguille et la tubulure d'administration. Répétez ensuite les étapes 8 à 11 en utilisant une nouvelle aiguille, une nouvelle tubulure d'administration et un nouveau site d'injection (Figure 11).



12. Pressez une gaze stérile ou un pansement chirurgical transparent contre l'aiguille et le site d'injection et fixez au moyen de ruban adhésif (Figure 12).



13. Fixez la tubulure d'administration à la pompe à perfusion en observant les directives du fabricant avant de mettre la pompe en marche (Figure 13).



14. Une fois la perfusion terminée, arrêtez la pompe. Retirez l'aiguille (ou les aiguilles) du site d'injection et jetez toute solution et tout matériel inutilisés conformément aux procédures relatives au biorisque telles que recommandées par le professionnel de la santé. Suivez les recommandations du fabricant quant à l'entretien de la pompe à perfusion après chaque utilisation (Figure 14).



15. Vous trouverez sur chaque flacon de Vivaglobin® une étiquette détachable indiquant le numéro de lot et la date de péremption du produit. Inscrivez-y l'heure, la date et la dose précise de la perfusion et détachez l'étiquette pour l'apposer dans votre registre ou calendrier des traitements. Ayez toujours votre registre avec vous lorsque vous rendez visite à votre médecin (Figure 15).



Ces instructions sont fournies à titre indicatif seulement aux personnes qui ont déjà reçu les directives d'un professionnel de la santé quant à la façon adéquate d'administrer Vivaglobin®. Si vous n'avez pas reçu une telle formation, veuillez communiquer avec votre médecin avant de tenter d'administrer Vivaglobin®. Si vous éprouvez des difficultés ou souhaitez en savoir davantage au sujet du traitement sous-cutané, veuillez communiquer avec votre médecin ou avec un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose hebdomadaire recommandée de Vivaglobin® est de 100 à 200 mg/kg de poids corporel, administrés par voie sous-cutanée. Les doses peuvent être modifiées avec le temps en vue d'obtenir l'effet et les taux sériques d'IgG désirés.

Surdose :

Il n'existe aucun renseignement relatif à la surdose pour Vivaglobin®.

Dose oubliée :

Veuillez aviser votre médecin si vous oubliez une dose. Vous devez administrer votre prochaine dose aussitôt que possible pour assurer une protection adéquate.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Au cours d'études cliniques, il a été démontré que Vivaglobin® était sûr et bien toléré chez les adultes et les enfants. Comme c'est le cas avec tous les médicaments, le traitement peut entraîner des effets secondaires.

La fréquence des effets secondaires a été établie à la lumière de plus de 5 900 injections administrées au cours des essais cliniques. L'effet secondaire le plus fréquemment signalé était une réaction au site d'injection, laquelle se caractérisait habituellement par un gonflement léger ou modéré, une rougeur et une démangeaison, et avait tendance à s'atténuer considérablement au fil du temps après plusieurs injections.

Veillez communiquer avec votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur la façon de gérer ces réactions.

Parmi les autres effets secondaires probables, notons :

- **Maux de tête (causés par une pression sanguine élevée)**
- **Troubles gastro-intestinaux**
- **Fièvre**
- **Nausées**
- **Maux de gorge**
- **Érythème (rougeur)**
- **Réaction allergique**
- **Augmentation de la toux**
- **Douleur**
- **Diarrhée**
- **Migraine**
- **Méningite aseptique**

Si vous avez des questions à propos de ces effets secondaires ou de tout autre effet secondaire, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Réactions légères au site d'injection	✓		
	Maux de tête	✓		
Peu fréquent	Troubles gastro-intestinaux		✓	
	Fièvre		✓	
	Nausées		✓	
	Maux de gorge		✓	
	Érythème		✓	
	Réaction allergique		✓	
	Réaction cutanée		✓	
Réaction anaphylactique			✓	

Comme c'est le cas avec toutes les préparations d'immunoglobulines, il existe un risque, bien qu'extrêmement faible, qu'une réaction anaphylactique ait lieu. Avant de commencer un traitement à domicile avec Vivaglobin®, veuillez discuter de ce risque avec votre médecin ou votre pharmacien, de manière à ce qu'un traitement adéquat de ce type de réaction soit à votre disposition.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Vivaglobin® 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 l'injection.

Le produit doit être conservé au réfrigérateur à une température de +2°C à +8°C. Au cours de sa durée de vie totale de 36 mois, Vivaglobin® peut être conservé à température de la pièce (n'excédant pas +25°C) pour une période maximale de 5 mois. Si le produit est entreposé en dehors du réfrigérateur, veuillez indiquer la date à laquelle il a été retiré du réfrigérateur et inscrivez la nouvelle date de péremption à l'endroit réservé à cet

effet sur l'emballage. La nouvelle date de péremption devrait correspondre à la date à laquelle la période de 5 mois se termine, ou à celle déjà indiquée sur l'emballage, selon laquelle de ces deux dates arrivera à échéance en premier. Une fois le produit retiré du réfrigérateur, il ne doit pas y être remis.

Vivaglobin[®], immunoglobuline sous-cutanée (humaine), est stable durant la période précédant la date de péremption inscrite sur l'étiquette. Ne pas congeler. Conservez les flacons dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.

Il faut tenir Vivaglobin[®] et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

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.ca>

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 : 22 novembre 2010

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

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. par téléavertisseur.

Numéro de téléavertisseur : 1-613-783-1892