

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**XEMBIFY<sup>MC</sup>**

Immunoglobuline humaine sous-cutanée

Solution à 20 % pour administration sous-cutanée

Immunothérapie passive

Fabricant :

Grifols Therapeutics LLC  
8368 U.S. 70 Bus. Hwy West  
Clayton, Caroline du Nord  
27520  
États-Unis

Importé et distribué par :

Grifols Canada Ltée  
5060 Spectrum Way  
Bureau 405  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5N5

Date de l'approbation initiale :  
10 décembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 226576

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet – Nouveau produit

### TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Administration .....	7
4.4 Dose oubliée.....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes .....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	13
8.3 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>15</b>
9.1 Aperçu.....	15
9.2 Interactions médicament-médicament .....	15
9.3 Interactions médicament-aliment.....	15
9.4 Interactions médicament-plante médicinale .....	15
9.5 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	15

<b>10</b>	<b>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d’action .....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	16
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>18</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>19</b>
<b>12</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>19</b>
<b>13</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>20</b>
13.1	Méthodes et données démographiques.....	20
13.2	Résultats de l’essai .....	21
<b>14</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
14.1	Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité.....	22
14.2	Toxicologie et pharmacologie animales.....	22
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>23</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

XEMBIFY (immunoglobuline humaine sous-cutanée) est indiqué pour :

- le traitement de l'immunodéficience primaire et de l'immunodéficience secondaire chez les patients âgés de 2 ans et plus ayant besoin d'un traitement de substitution des immunoglobulines.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (de 2 à 16 ans) :** Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par cet organisme, l'efficacité et l'innocuité de XEMBIFY ont été établies chez les enfants de 2 à 16 ans.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer XEMBIFY à des patients de 65 ans et plus exposés à un risque accru de thrombose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

XEMBIFY (immunoglobuline humaine sous-cutanée) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant déjà présenté une réaction anaphylactique ou générale sévère à l'administration d'immunoglobuline humaine, à l'un des ingrédients du médicament, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Une liste complète des ingrédients figure à la rubrique FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- les patients présentant un déficit sélectif sévère en immunoglobulines A (IgA), des anticorps dirigés contre les IgA et des antécédents d'hypersensibilité.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'immunoglobulines, tous types confondus, et la survenue d'événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Il faut donc user de prudence lors de la prescription et de l'administration d'immunoglobulines. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Les facteurs de risque liés aux événements thromboemboliques sont, entre autres : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, thrombophilie acquise ou héréditaire, périodes prolongées d'immobilisation, hypovolémie sévère, maladies caractérisées par une augmentation de la viscosité sanguine ou par une hypercoagulation, utilisation d'oestrogènes, sondes veineuses centrales à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Événements thromboemboliques).

Le médicament doit être administré à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Les patients doivent être bien hydratés avant l'administration. Les signes et symptômes de thrombose et de viscosité sanguine doivent faire l'objet d'une surveillance chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Administrer XEMBIFY (immunoglobuline humaine sous-cutanée) à intervalles réguliers, pouvant être d'une fois par jour à toutes les deux semaines.
- Surveiller régulièrement les taux sériques résiduels d'IgG pour ajuster les doses subséquentes et les intervalles entre les doses au besoin; voir « Ajustement de la dose » (tableau 1).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Administrer XEMBIFY à intervalles réguliers, pouvant être d'une fois par jour à toutes les deux semaines.
- Ajuster la dose en fonction de la pharmacocinétique et de la réponse clinique du patient. Les doses d'entretien hebdomadaires varient habituellement de 0,1 g/kg à 0,2 g/kg.
- Surveiller régulièrement les taux sériques résiduels d'IgG pour ajuster les doses subséquentes et les intervalles entre les doses au besoin; voir le tableau 1.
- Pour convertir la dose de XEMBIFY (en grammes) en millilitres (mL), multiplier la dose sous-cutanée initiale calculée (en grammes) par 5.
- Les doses réparties sur une semaine, ou administrées une fois par semaine ou toutes les deux semaines produisent une exposition similaire à l'état d'équilibre lorsqu'elles sont administrées à intervalles réguliers.
- Pour déterminer la dose à d'autres intervalles d'administration :
  - Administration fréquente (2 à 7 fois par semaine) : diviser la dose hebdomadaire calculée par le nombre d'administrations souhaité par semaine.

- Administration toutes les deux semaines : multiplier par 2 la dose hebdomadaire calculée.
- Pour guider les ajustements posologiques, voir la rubrique « Ajustement de la dose » (tableau 1).

Au fil du temps, il faut parfois ajuster la dose pour obtenir la réponse clinique et le taux sérique résiduel d'IgG souhaités. Pour déterminer si un ajustement posologique doit être fait, il faut mesurer le taux sérique résiduel d'IgG du patient aussi tôt que 5 semaines après l'instauration du traitement par XEMBIFY. Pour déterminer si d'autres ajustements posologiques sont nécessaires, il faut mesurer le taux sérique résiduel d'IgG tous les 2 à 3 mois.

Pour ajuster la dose selon le taux résiduel d'IgG, il faut calculer la différence (en mg/dL) entre le taux sérique résiduel d'IgG du patient et taux résiduel d'IgG cible. Il faut ensuite trouver cette différence dans le tableau 1 ainsi que la quantité correspondante (en mL) par laquelle il faut augmenter ou diminuer la dose hebdomadaire selon le poids corporel du patient. Cependant, la réponse clinique du patient doit être le principal facteur à prendre en considération lors de l'ajustement posologique.

**Tableau 1 : Ajustement ( $\pm$  mL) de la dose sous-cutanée hebdomadaire en fonction de la différence ( $\pm$  mg/dL) par rapport au taux sérique résiduel d'IgG cible**

Différence par rapport au taux résiduel d'IgG cible (mg/dL)	Poids corporel (kg)												
	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
	Ajustement de la dose (mL par semaine)*												
50	0	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5
100	1	1	2	2	3	4	5	5	6	7	8	8	9
150	1	2	2	3	5	6	7	8	9	10	11	13	14
200	2	2	3	5	6	8	9	11	12	14	15	17	18
250	2	3	4	6	8	9	11	13	15	17	19	21	23
300	2	3	5	7	9	11	14	16	18	20	23	25	27
350	3	4	5	8	11	13	16	19	21	24	27	29	32
400	3	5	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
450	3	5	7	10	14	17	20	24	27	31	34	38	41
500	4	6	8	11	15	19	23	27	30	34	38	42	45

\* L'ajustement de la dose en mL repose sur la pente de la réponse du taux d'IgG sérique résiduel à l'augmentation ou à la diminution par paliers de la dose de XEMBIFY (environ 6,6 mg/dL par palier de 1 mg/kg par semaine) administrée par voie sous-cutanée.

À titre d'exemple, si un patient ayant un poids corporel de 70 kg présente un taux résiduel d'IgG de 900 mg/dL et que le taux cible est de 1000 mg/dL, la différence est de 100 mg/dL. Par conséquent, il faut augmenter de 5 mL la dose hebdomadaire sous-cutanée.

### **Pour les patients qui reçoivent déjà un traitement par immunoglobuline humaine intraveineuse (IgIV) :**

- Commencer le traitement par XEMBIFY une semaine après la dernière perfusion d'IgIV.
- Pour déterminer la dose sous-cutanée hebdomadaire initiale, il faut convertir la dose mensuelle d'IgIV en une dose hebdomadaire équivalente et l'augmenter en employant un coefficient d'ajustement (1,37), comme suit :

$$\text{Dose hebdomadaire initiale (en grammes)} = \frac{\text{Dose d'IgIV antérieure (en grammes)}}{\text{Nombre de semaines entre les doses d'IgIV}} \times 1,37$$

### **Pour les patients qui reçoivent déjà un autre traitement par immunoglobuline humaine sous-cutanée (IgSC) :**

- Administrer la même dose hebdomadaire totale de XEMBIFY (dose quotidienne à toutes les deux semaines en grammes) que la dose hebdomadaire du traitement antérieur par IgSC (en grammes).

### **Pour les patients qui n'ont jamais reçu d'immunoglobulines :**

- Comme dose d'attaque pendant la première semaine de traitement, administrer la dose d'entretien hebdomadaire prévue de XEMBIFY pendant 5 jours consécutifs (une dose hebdomadaire prévue administrée chaque jour pendant 5 jours).

Autre possibilité :

- Administrer une dose initiale d'IgIV comme dose d'attaque, suivie de la dose de XEMBIFY prévue après 48 à 72 heures.

## **4.3 Administration**

XEMBIFY doit être administré par perfusion sous-cutanée seulement.

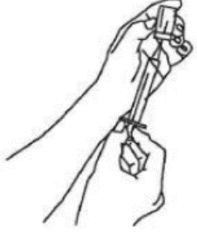
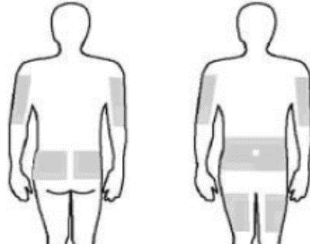
XEMBIFY est une solution claire ou légèrement opalescente, dont la couleur peut varier d'incolore à jaune pâle ou brun clair.

- Ne pas utiliser la solution si elle est trouble.
- Lorsque la solution et le contenant le permettent, il faut inspecter visuellement XEMBIFY à la recherche de particules ou d'une décoloration avant de l'administrer. Ne pas utiliser en présence de turbidité.
- Ne pas exposer au gel. Ne pas utiliser de solutions qui ont déjà été congelées.
- Laisser la solution atteindre la température ambiante avant de l'administrer.
- Ne pas agiter le flacon.
- Ne pas diluer la solution.
- Le flacon de XEMBIFY est destiné à un usage unique seulement. XEMBIFY ne contient aucun agent de conservation. Une fois le flacon entamé, administrer le contenu sans tarder. Mettre au rebut les flacons partiellement utilisés. Ne pas conserver une fois que le bouchon du flacon a été percé.

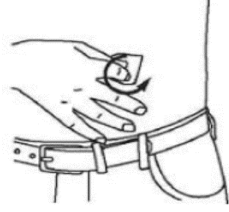

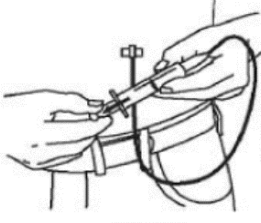
- Administrer dans les 8 heures après avoir commencé à préparer la perfusion (c.-à-d. une fois que XEMBIFY a été transféré du flacon dans une seringue).
- Ne pas mélanger XEMBIFY avec d'autres médicaments.
- Ne pas utiliser après la date de péremption.

Perfuser XEMBIFY dans l'abdomen, la cuisse, le haut du bras, les flancs, le dos ou le côté de la hanche.

1. Utiliser une technique aseptique pour préparer et administrer XEMBIFY par injection.
2. Inspecter les flacons : vérifier la clarté, la couleur et la date de péremption.
3. Préparer la perfusion :
  - Rassembler le matériel : flacon(s) de XEMBIFY, matériel auxiliaire, contenant pour objets pointus ou tranchants, journal de bord des traitements du patient et pompe à perfusion (le cas échéant).
  - Préparer une aire de travail propre.
  - Se laver les mains.
4. Préparer XEMBIFY :
  - Retirer le capuchon protecteur du flacon afin d'exposer la portion centrale du bouchon. Si l'emballage montre un signe quelconque d'altération, ne pas utiliser le produit et en aviser Grifols Canada Ltée sans attendre en composant le 1-866-482-5226.
5. Essuyer le bouchon de caoutchouc avec de l'alcool et laisser sécher.

<p>6. À l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, avant d'extraire XEMBIFY, injecter d'abord un certain volume d'air dans le flacon équivalant à la quantité de XEMBIFY qui doit être extraite. Puis aspirer le volume souhaité de XEMBIFY. Si l'utilisation de plusieurs flacons est requise pour obtenir la dose souhaitée, répéter cette étape (figure 1).</p>	 <p>Figure 1</p>
<p>7. Si une pompe est utilisée, suivre le mode d'emploi du fabricant concernant la préparation de la pompe, de la tubulure d'administration et de la tubulure de raccordement en Y, au besoin. Il faut amorcer la tubulure d'administration et s'assurer qu'il n'y a plus d'air dans la tubulure ni dans l'aiguille en les remplissant avec XEMBIFY.</p>	 <p>Figure 2</p>
<p>8. Choisir le nombre et l'emplacement des points de perfusion (figure 2).</p>	



<p>9. Nettoyer le ou les points de perfusion avec une solution antiseptique en faisant des mouvements circulaires, à partir du centre vers l'extérieur. Les points de perfusion doivent être propres, secs et espacés d'au moins 5 cm (figure 3).</p>	 <p>Figure 3</p>
<p>10. Pincer la peau entre deux doigts (pincer au moins 2,5 cm de peau) puis insérer l'aiguille à un angle de 90° dans le tissu sous-cutané (figure 4).</p>	 <p>Figure 4</p>
<p>11. Après l'insertion de chaque aiguille, s'assurer qu'aucun vaisseau sanguin n'a été accidentellement percé. Fixer une seringue stérile à l'extrémité de la tubulure d'administration amorcée, tirer le piston et si du sang remonte, retirer l'aiguille et la tubulure d'administration et les mettre au rebut (figure 5).</p>	 <p>Figure 5</p>

12. Répéter les étapes d'amorçage et d'insertion de l'aiguille en utilisant une nouvelle aiguille et une nouvelle tubulure d'administration, et en choisissant un nouveau point de perfusion. Maintenir l'aiguille en place en appliquant sur le point de perfusion une gaze stérile ou un pansement transparent.
13. Dans le cas où plusieurs points d'injection sont utilisés de façon simultanée, utiliser une tubulure de raccordement en Y et bien la fixer à la tubulure d'administration.
14. Si une pompe est utilisée, perfuser XEMBIFY en suivant le mode d'emploi de la pompe fourni par le fabricant.

Perfuser XEMBIFY à une vitesse maximale de 25 mL par heure par point de perfusion et utiliser jusqu'à 8 points de perfusion (la plupart des patients utilisent 4 points de perfusion). S'assurer que les points de perfusion sont espacés d'au moins 5 cm pour les patients de tous les âges.

### **Auto-administration**

Si le médecin juge qu'une auto-administration est appropriée, il doit donner des directives claires et une formation sur les perfusions sous-cutanées au patient ou à son aidant. Les renseignements fournis au patient ou à son aidant doivent comprendre, entre autres, les renseignements destinés aux patients inclus dans la présente monographie.

#### **4.4 Dose oubliée**

Une dose oubliée doit être administrée le plus tôt possible.

## **5 SURDOSAGE**

Les conséquences d'une surdose par XEMBIFY ne sont pas connues.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion sous-cutanée	Solution d'immunoglobuline G humaine à 20 %	Glycine, polysorbate 80

XEMBIFY se présente dans des flacons à usage unique contenant la quantité d'IgG fonctionnellement active indiquée sur l'étiquette. XEMBIFY est une solution claire ou légèrement opalescente, dont la couleur peut varier d'incolore à jaune pâle ou brun clair. XEMBIFY est exempt de latex de caoutchouc naturel. XEMBIFY est offert dans les formats suivants :

**Tableau 3 : Formats de XEMBIFY**

Format	Gramme(s) de protéines
Flacon de 5 mL	1
Flacon de 10 mL	2
Flacon de 20 mL	4
Flacon de 50 mL	10

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.

### Généralités

XEMBIFY est obtenu par purification du plasma humain provenant de donneurs sains. Lorsque des patients reçoivent des produits médicinaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par les agents pathogènes qui leur seraient ainsi transmis ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce : 1) aux contrôles épidémiologiques effectués dans la population de donneurs, à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical; 2) de la détection des marqueurs d'infection virale dans chacun des échantillons prélevés et des pools de plasmas; et 3) aux procédés de fabrication éprouvés permettant d'inactiver ou d'éliminer les agents pathogènes.

TOUTE infection possiblement transmise par l'entremise du produit, selon l'avis du médecin, doit être signalée à Grifols Canada Itée (1-866-482-5226) par le médecin lui-même ou un autre fournisseur de soins.

Avant de prescrire ou d'administrer le produit à un patient, le médecin doit lui parler des risques et des avantages qui y sont associés.

## **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent survenir après l'administration d'immunoglobulines humaines, dont XEMBIFY. En cas de réaction d'hypersensibilité, cesser immédiatement la perfusion de XEMBIFY et instaurer le traitement approprié. Il convient d'avoir sous la main des médicaments, comme de l'épinéphrine, pour traiter immédiatement une réaction d'hypersensibilité aiguë.

XEMBIFY contient des immunoglobulines A (IgA). Les patients présentant des anticorps connus dirigés contre les IgA sont exposés à un risque plus élevé d'hypersensibilité sévère et de réactions anaphylactiques. XEMBIFY est contre-indiqué chez les patients qui présentent un déficit sévère en IgA, qui présentent des anticorps anti-IgA et qui ont déjà eu des réactions d'hypersensibilité (voir CONTRE-INDICATIONS).

## **Événements thromboemboliques**

Des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'immunoglobulines, tous types confondus, et la survenue d'événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Étant donné qu'une thrombose peut survenir en l'absence de facteurs de risque connus, il faut user de prudence lors de la prescription et de l'administration d'immunoglobulines. Le médicament doit être administré à la concentration la plus faible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Les patients doivent être bien hydratés avant l'administration.

On doit envisager d'effectuer une évaluation de la viscosité sanguine au début du traitement chez les patients exposés à un risque d'hyperviscosité, y compris ceux présentant des cryoglobulines, une chylomicronémie à jeun/un taux nettement élevé de triacylglycérols (triglycérides) ou une gammopathie monoclonale. Les signes et symptômes de thrombose et de viscosité sanguine doivent faire l'objet d'une surveillance chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

Les facteurs de risque liés aux événements indésirables thromboemboliques sont, entre autres : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, thrombophilie acquise ou héréditaire, périodes prolongées d'immobilisation, hypovolémie sévère, maladies caractérisées par une augmentation de la viscosité sanguine ou par une hypercoagulation, utilisation d'œstrogènes, sondes veineuses centrales à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire.

## **Syndrome de méningite aseptique (SMA)**

De rares cas de syndrome de méningite aseptique (SMA) sont survenus pendant le traitement par une immunoglobuline humaine, y compris XEMBIFY. À l'arrêt du traitement par l'immunoglobuline humaine, le SMA a disparu en quelques jours sans laisser de séquelles. Le syndrome survient généralement de quelques heures à deux jours après l'administration d'immunoglobuline humaine. Le SMA se manifeste par les signes et symptômes suivants : céphalée intense, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, mouvements oculaires douloureux, nausées et vomissements. L'analyse du liquide céphalorachidien révèle souvent une pléocytose pouvant toucher plusieurs milliers de cellules (principalement de lignée granulocytaire) par mm<sup>3</sup> ainsi que des taux élevés de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL, mais les résultats de cultures sont négatifs. Effectuer un examen neurologique approfondi, y compris des analyses du liquide céphalo-rachidien, chez les patients présentant de tels signes et symptômes, afin d'écarter les autres causes de méningite. Le SMA pourrait survenir plus fréquemment avec l'administration de doses élevées (2 g/kg) et/ou la

perfusion rapide d'immunoglobulines.

### **Dysfonctionnement rénal/insuffisance rénale**

Des cas de dysfonctionnement rénal aigu, d'insuffisance rénale aiguë, de nécrose tubulaire aiguë, de néphropathie tubulaire proximale et de néphrose osmotique ainsi que des décès sont survenus pendant l'utilisation d'immunoglobulines humaines par voie intraveineuse, particulièrement les produits qui contiennent du saccharose. XEMBIFY ne contient pas de saccharose. Le risque de dysfonctionnement rénal aigu ou d'insuffisance rénale aiguë associé à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines humaines est inconnu. Il faut s'assurer que le patient ne présente pas d'hypovolémie avant d'amorcer la perfusion de XEMBIFY.

### **Hémolyse**

XEMBIFY peut contenir des anticorps de groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et entraîner *in vivo* le recouvrement des globules rouges par l'immunoglobuline, ce qui cause un résultat positif au test de Coombs direct et une hémolyse. Une anémie hémolytique retardée pourrait se manifester après un traitement par immunoglobuline humaine intraveineuse en raison d'une séquestration accrue des globules rouges, et une hémolyse aiguë compatible avec l'hémolyse intravasculaire a été signalée. Les facteurs de risque pouvant être liés à l'apparition d'une hémolyse sont notamment l'administration de doses élevée (p. ex.,  $\geq 2$  g/kg, administration unique ou répartie sur plusieurs jours) et l'appartenance à un groupe sanguin autre que O. Un état inflammatoire sous-jacent chez un patient peut augmenter le risque d'hémolyse, bien que son rôle soit incertain. Le risque d'hémolyse associé à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines humaines est inconnu.

Il faut rechercher les signes et symptômes cliniques d'hémolyse chez les patients qui reçoivent XEMBIFY. En présence de signes ou de symptômes d'hémolyse à la suite de la perfusion de XEMBIFY, il faut effectuer les analyses de laboratoire appropriées pour en obtenir la confirmation.

### **Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)**

Un œdème pulmonaire non cardiogénique peut survenir pendant un traitement par des immunoglobulines humaines intraveineuses. Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) se caractérise par une détresse respiratoire sévère, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre. Les symptômes apparaissent généralement de 1 à 6 heures après un traitement. Le risque de TRALI associé à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines humaines est inconnu.

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de XEMBIFY chez les femmes enceintes qui pourrait nous renseigner sur le risque associé à ce médicament. Aucune étude sur les effets de XEMBIFY sur la reproduction animale n'a été menée. On ne sait pas si XEMBIFY peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut entraver la capacité

de procréer. XEMBIFY ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Il n'existe aucune donnée sur la présence de XEMBIFY dans le lait maternel humain ni sur ses effets chez le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson doivent être soupesés en regard du besoin clinique de la mère de prendre XEMBIFY ainsi que des effets indésirables possibles de XEMBIFY ou de la maladie sous-jacente de la mère pour le nourrisson allaité.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (de 2 à 16 ans)** : XEMBIFY a été évalué chez 14 enfants atteints d'immunodéficience primaire dans le cadre de l'essai clinique multicentrique de base (voir ESSAIS CLINIQUES). Les profils d'innocuité et d'efficacité étaient comparables à ceux observés chez les adultes. Aucun ajustement posologique ne s'est avéré nécessaire pour atteindre les taux sériques d'IgG visés chez ces enfants.

**Enfants (de 0 à 2 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de XEMBIFY n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer XEMBIFY à des patients de 65 ans et plus exposés à un risque accru de thrombose. Les études cliniques portant sur XEMBIFY ne comptaient pas suffisamment de sujets âgés de plus de 65 ans pour déterminer si ces derniers répondent au produit différemment des patients plus jeunes. Cependant, chez les 3 sujets qui ont reçu XEMBIFY dans ce groupe d'âge, aucune différence quant à l'innocuité, la pharmacocinétique ou l'efficacité n'a été observée entre ce groupe et les résultats pour l'ensemble de l'essai.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables le plus souvent observés chez au moins 2 des sujets ayant reçu un traitement par XEMBIFY au cours de l'essai clinique ont été les suivants : nodule au point de perfusion, ecchymose au point de perfusion, douleur au point de perfusion, éruption cutanée au point de perfusion, croûte au point de perfusion, asthme, arthralgie, papule, prurit et éruption cutanée. Les effets indésirables étaient définis comme des manifestations qui pouvaient être liées au traitement, qui survenaient pendant une perfusion ou qui survenaient dans les 72 heures après une perfusion (à l'exception des infections).

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

XEMBIFY a été administré par voie sous-cutanée dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert prospectif pour en évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique chez des sujets atteints d'immunodéficience primaire. Dans cet essai clinique, 42 des 49 sujets traités par XEMBIFY se sont rendus jusqu'à la fin de l'essai, dont 12 des 14 sujets âgés de 2 à 16 ans.

Au total, 1 053 perfusions de XEMBIFY ont été administrées au cours de l'essai clinique. Il y a eu un total de 80 effets indésirables (définis comme des manifestations indésirables pouvant être liées à la perfusion ou survenant pendant ou dans les 72 heures après une perfusion [à l'exception des infections]), lesquels sont survenus à un taux par perfusion de 0,076. Parmi ces 80 effets indésirables, 78 étaient d'intensité légère ou modérée. Les 2 effets indésirables d'intensité grave (2/80; 2,5 %) ont été une discopathie vertébrale dégénérative nécessitant une hospitalisation pour une intervention en chirurgie orthopédique et une pseudopolyarthrite rhizomélique bénigne. La discopathie vertébrale dégénérative a été qualifiée comme une réaction indésirable grave sans lien (1/80; 1,3 %) qui est survenue dans les 72 heures suivant une perfusion de XEMBIFY. Les effets indésirables survenus chez au moins 2 des sujets qui recevaient XEMBIFY sont indiqués au tableau 4.

**Tableau 4 : Effets indésirables associés aux perfusions de XEMBIFY survenus chez au moins 2 sujets**

Réaction indésirable*	Sujets n (%) <sup>†</sup> (N = 49 sujets)	Perfusions n (taux) <sup>‡</sup> (N = 1 053 perfusions)
Nodule au point de perfusion	6 (12,2 %)	9 (0,009)
Ecchymose au point de perfusion	3 (6,1 %)	3 (0,003)
Douleur au point de perfusion	3 (6,1 %)	3 (0,003)
Éruption cutanée au point de perfusion	2 (4,1 %)	5 (0,005)
Croûte au point de perfusion	2 (4,1 %)	5 (0,005)
Asthme	2 (4,1 %)	2 (0,002)
Arthralgie	2 (4,1 %)	2 (0,002)
Papule	2 (4,1 %)	2 (0,002)
Prurit	2 (4,1 %)	2 (0,002)
Éruption cutanée	2 (4,1 %)	2 (0,002)

\* Excluant les infections.

<sup>†</sup> Nombre et pourcentage des sujets ayant présenté l'effet indésirable.

<sup>‡</sup> Le taux par perfusion est calculé selon le nombre total d'effets indésirables divisé par le nombre total de perfusions.

Le taux global de réactions localisées au point de perfusion considérées comme des effets indésirables était de 0,039 par perfusion de XEMBIFY. Les réactions localisées au point de perfusion qui n'étaient pas considérées comme des effets indésirables ont eu un effet négligeable pour le patient en ce qui concerne a) le recours à un médicament concomitant, b) l'interruption ou l'abandon de la perfusion ou c) l'état de santé général du patient selon l'opinion du chercheur; ces réactions sont survenues à un taux de 0,331 par perfusion de XEMBIFY. Aucune réaction localisée au point de perfusion n'a constitué un effet indésirable sévère ou grave.

### **8.3 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation**

Comme les effets indésirables observés après la commercialisation sont rapportés de façon volontaire à partir d'une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'en arriver à une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet entre eux et l'exposition au médicament.

#### **Expérience avec les immunoglobulines après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été observés et signalés pendant l'utilisation d'immunoglobulines par voie sous-cutanée à la suite de leur commercialisation :

- Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique
- Troubles cardiaques : tachycardie
- Troubles du système nerveux : tremblements et paresthésie
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée et laryngospasme
- Troubles généraux et au point d'administration : réaction au point de perfusion (comme une induration et une chaleur) et gêne thoracique

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Aperçu**

Administrer XEMBIFY séparément des autres drogues ou médicaments que le patient pourrait prendre. Ne pas mélanger XEMBIFY avec une immunoglobuline provenant d'un autre fabricant.

Le transfert passif d'anticorps peut perturber de façon transitoire la réponse immunitaire à des vaccins à virus vivant, comme les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Il faut informer le médecin qui administre les vaccins du traitement récent par XEMBIFY pour qu'il puisse prendre les mesures nécessaires.

### **9.2 Interactions médicament-médicament**

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### **9.3 Interactions médicament-aliment**

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

### **9.4 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **9.5 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Divers anticorps administrés de façon passive dans le sang du patient peuvent provoquer des résultats positifs à certains tests sérologiques, ce qui peut en fausser l'interprétation. La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires (p. ex., anti-A, anti-B et anti-D) peut causer un résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coombs), direct ou indirect.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

XEMBIFY procure un large spectre d'anticorps IgG opsonisants ou neutralisants dirigés contre des agents bactériens, viraux, parasitaires et mycoplasmiques, ainsi que leurs toxines. XEMBIFY contient également un spectre d'anticorps pouvant interagir avec l'activité des cellules du système immunitaire et la modifier. Le rôle de ces anticorps et le mode d'action des IgG contenues dans XEMBIFY dans le traitement de l'immunodéficience primaire n'ont pas encore été complètement élucidés.

### 10.2 Pharmacodynamie

Les solutions d'immunoglobulines humaines normales contiennent principalement des IgG, ainsi qu'un large éventail d'anticorps dirigés contre divers agents infectieux. Les solutions d'immunoglobulines humaines normales contiennent les anticorps IgG présents dans la population en santé. La distribution des sous-classes d'IgG qu'elles contiennent est à peu de choses près proportionnelle à celle du plasma humain natif. L'administration de doses adéquates de XEMBIFY peut ramener des taux anormalement bas d'IgG à des valeurs normales.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de XEMBIFY administré par voie sous-cutanée ont été évalués dans le cadre d'un essai clinique mené chez des sujets atteints d'immunodéficience primaire. Les sujets ont reçu un agent de comparaison (GAMUNEX<sup>®</sup>, immunoglobuline humaine pour injection à 10 %, purifiée par caprylate/chromatographie) par voie intraveineuse durant une phase préliminaire de 3 à 4 mois, puis un profilage pharmacocinétique de l'administration intraveineuse a été réalisé chez 50 sujets. Par la suite, 49 sujets sont passés aux perfusions sous-cutanées hebdomadaires de XEMBIFY pendant 24 semaines à une dose équivalant à 137 % de la dose administrée par voie intraveineuse; un profilage pharmacocinétique de l'administration sous-cutanée a été réalisé à la semaine 13-14. L'aire sous la courbe (ASC) de la perfusion sous-cutanée a été comparée à celle de la perfusion intraveineuse. À cet ajustement posologique, le rapport des moyennes géométriques (calculées par la méthode des moindres carrés) de l'ASC pour XEMBIFY administré par voie sous-cutanée et de GAMUNEX<sup>®</sup> administré par voie intraveineuse était de 104 % (IC à 90 % : 100 % à 107 %). Le taux d'IgG maximum a été atteint en une moyenne de 76 heures après l'administration sous-cutanée de XEMBIFY. Le taux résiduel moyen d'IgG à l'état d'équilibre était plus élevé avec XEMBIFY (1245 mg/dL) qu'avec GAMUNEX<sup>®</sup> par voie intraveineuse (957 mg/dL) (rapport du taux résiduel moyen s.c/i.v. de 1,333). Les paramètres pharmacocinétiques de XEMBIFY sont résumés au tableau 5. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas différé de façon significative entre les groupes d'âge, comme le montre le tableau 6.



**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'IgG totale à l'état d'équilibre pendant les phases d'administration intraveineuse et sous-cutanée (population soumise à l'analyse pharmacocinétique)**

Phase	Statistique	ASC <sub>(0-7 jours)</sub> (h*mg/dL)*	C <sub>max</sub> (mg/dL)	t <sub>max</sub> (heures)
<b>i.v.</b>	n	49	49	49
	Moyenne ± É.-T.	212150,5 ± 41832,11	2153,7 ± 436,90	5,814 ± 8,0194
	CV en %	20	20	137,93
	Min; max	106091; 308405	1430; 3170	0,75; 48,93
	Moyenne géométrique	207921,5	2112,3	
	IC à 90 % pour la moy. géométrique	197865,8; 218488,2	2014,7; 2214,6	
<b>s.c.</b>	n	39	41	41
	Moyenne ± É.-T.	218315,6 ± 48121,25	1395,2 ± 312,32	76,089 ± 35,7163
	CV en %	22	22	46,94
	Min; max	102650; 367496	636; 2320	0,00; 167,72 †
	Moyenne géométrique	213141,4	1360,7	
	IC à 90 % pour la moy. géométrique	200568,6; 226502,3	1280,7; 1445,8	

\* L'ASC<sub>(0-7 jours)</sub> dans la phase d'administration i.v. a été calculée comme suit : ASC<sub>(0-21 jours)/3</sub> pour les sujets recevant une dose i.v. toutes les 3 semaines; ASC<sub>(0-28 jours)/4</sub> pour les sujets recevant une dose i.v. toutes les 4 semaines.

† L'apparente variabilité du t<sub>max</sub> au cours de la phase s.c. peut être attribuée à la faible fluctuation des concentrations d'IgG et est peu susceptible d'avoir une pertinence clinique.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre pour XEMBIFY selon l'âge**

Groupe d'âge (ans) Statistique	ASC <sub>(0-7 jours)</sub> (h*mg/dL)*	C <sub>max</sub> (mg/dL)	Taux minimum moyen (mg/dL)	t <sub>max</sub> (heures) <sup>†</sup>
Tous les sujets (N)	39	41	44	41
Moyenne ± É.-T.	218315,6 ± 48121,25	1395,2 ± 312,32	1244,84 ± 272,151	76,089 ± 35,7163
CV en %	22	22	21,9	46,94
Min; max	102650; 367496	636; 2320	651,5; 2047,5	0,00; 167,72
2 - 5 ans (n)	1	1	1	1
Moyenne ± É.-T.	183864,0 ± NC <sup>‡</sup>	1130,0 ± NC <sup>‡</sup>	1077,50 ± NC <sup>‡</sup>	72,030 ± NC <sup>‡</sup>
CV en %	NC <sup>‡</sup>	NC <sup>‡</sup>	NC <sup>‡</sup>	NC <sup>‡</sup>
Min; max	183864; 183864	1130; 1130	1077,5; 1077,5	72,03; 72,03
> 5 - 12 ans (n)	5	5	6	5
Moyenne ± É.-T.	215557,6 ± 27604,33	1372,0 ± 182,54	1193,63 ± 182,887	70,988 ± 26,3771
CV en %	13	13	15,3	37,16
Min; max	187838; 245614	1200; 1580	993,0; 1510,0	28,17; 100,78
> 12 - 16 ans (n)	4	5	5	5
Moyenne ± É.-T.	240008,8 ± 40578,07	1548,0 ± 281,28	1378,50 ± 209,199	72,672 ± 49,7365
CV en %	17	18	15,2	68,44
Min; max	205646; 298678	1290; 2000	1095,0; 1665,0	23,65; 143,10
> 16 ans (n)	29	30	32	30
Moyenne ± É.-T.	216987,0 ± 52388,87	1382,5 ± 335,15	1238,79 ± 295,575	77,644 ± 36,2324
CV en %	24	24	23,9	46,66
Min; max	102650; 367496	636; 2320	651,5; 2047,5	0,00; 167,72

\* L'ASC<sub>(0-7 jours)</sub> était calculable pour 39 des 41 sujets de la population de l'analyse pharmacocinétique dans la phase s.c. en raison de disparités quant à l'heure de prélèvement du dernier échantillon et au pourcentage résultant de l'ASC étant donné que l'extrapolation a excédé 40 % pour 2 sujets.

† L'apparente variabilité du t<sub>max</sub> peut être attribuée à la faible fluctuation des concentrations d'IgG et est peu susceptible d'avoir une pertinence clinique.

‡ NC = non calculé.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- Conserver XEMBIFY à une température se situant entre 2 et 8 °C.
- XEMBIFY peut aussi être conservé à des températures ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximale de 6 mois à tout moment avant la date de péremption. Après une période de conservation à 25 °C, utiliser immédiatement le produit ou le jeter.
- Ne pas congeler.
- Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Immunoglobuline humaine sous-cutanée à 20 %

Nom chimique : Immunoglobuline G humaine

Masse moléculaire : Glycoprotéine d'environ 150 kD

Formule développée : L'ingrédient actif de XEMBIFY, l'immunoglobuline G (IgG), est une glycoprotéine constituée de quatre chaînes polypeptidiques liées par un pont disulfure : deux chaînes légères de 25 kD et deux chaînes lourdes de 55 kD. Le pont disulfure des terminaisons amine de chaque paire de chaînes légères et lourdes constitue un site de liaison aux antigènes, ce qui donne deux sites de liaison par molécule. Les trois domaines de la protéine qui en résultent sont disposés en forme de « Y ».

Propriétés physicochimiques : Les terminaisons carboxyle des chaînes lourdes sont liées par un disulfure, formant le segment Fc riche en glucides de la molécule qui peut interagir avec le complément et pour lequel différents phagocytes et lymphocytes B présentent des récepteurs. Les terminaisons amine des quatre chaînes de l'IgG contiennent des régions aux séquences d'acides aminés variables, conférant à la molécule la large spécificité d'une population de molécules d'anticorps contre différents antigènes. De plus, les chaînes légères et lourdes de l'IgG contiennent d'autres régions constantes qui divisent la population d'anticorps en quatre sous-classes distinctes : IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> et IgG<sub>4</sub>.

#### Caractéristiques du produit

XEMBIFY est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain par un procédé associant fractionnement à l'éthanol froid, précipitation en présence de caprylate, filtration et chromatographie par échange d'anions. L'isotonicité est obtenue par addition de glycine. XEMBIFY est ensuite mis en incubation dans son contenant final (au faible pH de 4,1 à 4,8). XEMBIFY est constitué de 18 à 22 % de protéines dans la glycine de 0,16 à 0,26 M et le polysorbate 80 de 10 à 40 µg/mL. Pas moins de 98 % des protéines possèdent la mobilité électrophorétique de la gammaglobuline. Le produit est destiné à l'administration sous-cutanée.

XEMBIFY ne contient aucun agent de conservation et est exempt de latex de caoutchouc naturel.

#### Mesures de sécurité contre les agents pathogènes

Lorsque des patients reçoivent des produits médicaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par les agents pathogènes qui leur seraient ainsi transmis ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce aux contrôles épidémiologiques effectués dans la population de donneurs, à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical, aux épreuves auxquelles est soumis chacun des échantillons prélevés et des pools des plasmas, et aux mesures prises pendant la fabrication pour inactiver ou éliminer les agents pathogènes.

Le procédé de fabrication de XEMBIFY comporte plusieurs mesures permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus. Les principales sont les suivantes :

- Précipitation en présence de caprylate et filtration en profondeur
- Incubation en présence de caprylate
- Chromatographie sur colonne
- Nanofiltration
- Incubation à faible pH dans le contenant final

Pour fournir une garantie supplémentaire de l'innocuité du produit final à l'égard des agents pathogènes, la capacité du procédé de fabrication de XEMBIFY à inactiver ou à éliminer les virus a été démontrée dans le cadre d'études d'inoculation virale réalisées en laboratoire sur un modèle à échelle réduite du procédé comportant l'utilisation d'une vaste gamme de virus dotés de propriétés physicochimiques variées.

Ensemble, les mesures mentionnées précédemment font en sorte que le produit final est assorti d'une marge d'innocuité considérable en ce qui a trait au risque de transmission de virus infectieux.

Les procédés de fabrication faisant appel à la chromatographie et au caprylate ont également été examinés afin de vérifier s'ils permettent effectivement de réduire l'infectiosité d'un agent expérimental mis en cause dans des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et qui est considéré comme un modèle pour les agents causant la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Ces études ont confirmé avec un degré raisonnable de certitude qu'une infectiosité légère des agents qui causent la vMCJ et la MCJ, advenant que les matières premières en contiennent, serait éliminée pendant les procédés de fabrication faisant appel à la chromatographie et au caprylate.

## 13 ESSAIS CLINIQUES

### 13.1 Méthodes et données démographiques

**Tableau 7 : Résumé des données démographiques lors de l'essai clinique portant sur l'immunodéficience primaire**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
GTI 1502	Étude prospective ouverte, multicentrique sur l'innocuité et la pharmacocinétique	1,37 x dose i.v.; administration sous-cutanée pendant 6 mois	53 (population retenue pour l'analyse d'innocuité)	36,8 ans (de 2 à 72 ans)	50,9 % H 49,1 % F

L'étude comportait une phase préliminaire de 3 ou 4 mois (requisse pour les sujets qui ne recevaient pas d'IgG purifiée par caprylate/chromatographie à 10 % par voie intraveineuse avant le recrutement), une phase d'administration intraveineuse (comprenant deux perfusions de l'IgIV à 10 %) et une phase d'administration sous-cutanée (comprenant 24 doses hebdomadaires de l'IgSC à 20 % à l'étude).

La population retenue pour l'analyse d'innocuité comprenait les 53 sujets qui avaient reçu des

perfusions du médicament à l'étude, quelle qu'en soit la quantité. Deux enfants âgés  $\geq 2$  à  $\leq 5$  ans, 7 enfants âgés  $> 5$  à  $\leq 12$  ans et 6 adolescents âgés  $>12$  à 16 ans ont participé à l'étude. Les 38 autres sujets étaient âgés de plus de 16 ans. La majorité (90,6 %; 48/53) des sujets étaient de race blanche.

La concentration d'IgG totale moyenne était de 934,7 mg/dL au départ. À la sélection, la majorité des sujets (n = 33) recevaient des immunoglobulines par perfusion intraveineuse toutes les 3 ou 4 semaines comme traitement d'entretien, et 20 sujets (37,7 %) recevaient des immunoglobulines par voie sous-cutanée. Pendant la phase préliminaire et/ou la phase d'administration intraveineuse, la majorité des sujets recevaient un traitement par IgG toutes les 4 semaines (88,7 %; 47/53) comparativement à toutes les 3 semaines (11,3 %; 6/53). Outre l'âge, le poids et la taille, il n'y avait aucune différence majeure quant aux caractéristiques démographiques et initiales entre les groupes d'âge.

### 13.2 Résultats de l'essai

**Tableau 8 : Résultats de l'essai GTI 1502 portant sur l'immunodéficience primaire**

Paramètre d'évaluation principal	Valeurs associées pour le médicament à l'étude et l'agent témoin	Signification statistique et conclusions
Déterminer la dose de XEMBIFY pour obtenir une ASC à l'état d'équilibre de l'IgG totale non inférieure à celle de la dose intraveineuse	<p><u>ASC<sub>0-7 jours</sub> moyenne de l'IgG totale (h*mg/dL)</u></p> <p>Phase i.v.<sup>a</sup> (N = 49) : 212150,5 ± 41832,11</p> <p>Phase s.c. (N = 39) : 218315,6 ± 48121,25</p>	Les résultats de l'analyse de la variance indiquent qu'avec un coefficient d'ajustement de 1,37 fois la dose i.v. pour la dose s.c., le rapport des moyennes géométriques (moindres carrés) (s.c./i.v) pour l'ASC <sub>0-7 jours</sub> à l'état d'équilibre est de 1,04
Déterminer si XEMBIFY maintient un taux résiduel d'IgG à l'état d'équilibre comparable à celui de l'IgG par voie i.v.	<p>Concentration résiduelle moyenne d'IgG (mg/dL)</p> <p>Phase i.v. (N = 49) : 957 Phase s.c. (N = 39) : 1245</p>	Le rapport du taux résiduel moyen (s.c.:i.v.) de 1,333 indique des concentrations résiduelles 33 % plus élevées pour la préparation s.c. par rapport à la préparation i.v.
Évaluer l'innocuité et la tolérabilité de XEMBIFY comme traitement de substitution des IgG chez des patients atteints d'immunodéficience primaire	<p>Sujets ayant eu <math>\geq 1</math> EI en cours de traitement :</p> <p>Phase préliminaire + phase i.v. : 62,3 % Phase s.c. : 83,7 % <i>Tous les EI étaient légers ou modérés, sauf pour 1 sujet dans la phase i.v. et 3 sujets dans la phase s.c.</i></p> <p>Sujets présentant une infection :</p> <p>Phase préliminaire + phase i.v. : 50,9 % Phase s.c. : 53,1 %</p>	Dans l'ensemble, XEMBIFY est bien toléré et a un profil d'innocuité comparable à celui de l'IgIV purifiée par caprylate/chromatographie à 10 %

<sup>a</sup> L'ASC<sub>(0-7 jours)</sub> dans la phase d'administration i.v. a été calculée comme suit : ASC<sub>(0-21 jours)/3</sub> pour les sujets recevant une dose i.v. toutes les 3 semaines; ASC<sub>(0-28 jours)/4</sub> pour les sujets recevant une dose i.v. toutes les 4 semaines.  
EI : effet indésirable

## **14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **14.1 Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité**

Aucune étude non clinique n'a été menée dans le but d'évaluer les effets carcinogènes ou mutagènes de XEMBIFY, ni ses effets sur la fertilité.

### **14.2 Toxicologie et pharmacologie animales**

Des études toxicologiques à dose unique et à doses répétées ont été menées chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande mâles. Lors d'une étude toxicologique à dose unique, aucun effet indésirable n'a été observé à des doses de 500, 1000 et 1500 mg/kg administrées par voie sous-cutanée. Lors d'une étude toxicologique à doses répétées, les profils d'innocuité et de toxicité générales de XEMBIFY et de l'agent de comparaison GAMUNEX étaient comparables après l'administration par voie sous-cutanée de 5 doses consécutives de 500, 1000 ou 1500 mg/kg/jour. Une enflure locale passagère au point d'injection a été observée dans les groupes sous XEMBIFY, mais pas dans les groupes sous GAMUNEX.

Lors d'études portant sur l'administration par une voie inappropriée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, XEMBIFY a provoqué une irritation au point d'injection après l'administration d'une seule dose de 100 mg/kg par voie intraveineuse, intra-artérielle ou périvasculaire. Une telle irritation était plus fréquente après l'administration de XEMBIFY ou de GAMUNEX par voie périvasculaire, et concordait avec les résultats normalement obtenus lorsque cette voie d'administration est utilisée chez l'espèce étudiée.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DU MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**XEMBIFY<sup>MC</sup>**

**Immunoglobuline humaine sous-cutanée à 20 %**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XEMBIFY** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **XEMBIFY** sont disponibles.

**Mises en garde et précautions importantes**

- On a signalé que les immunoglobulines humaines intraveineuses étaient associées à des troubles cardiaques et de circulation sanguine tels que : crise cardiaque, accident vasculaire cérébral et caillots sanguins (thrombose). Si vous présentez des facteurs de risque liés à ces troubles, vous devez en informer votre médecin. Certains de ces facteurs de risque comprennent l'obésité, l'âge avancé, l'hypertension, le diabète ou des antécédents de maladies cardiovasculaires. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

**Pourquoi XEMBIFY est-il utilisé?**

- **XEMBIFY** peut aider à prévenir les infections chez les patients dont le système immunitaire ne fonctionne pas adéquatement.

**Comment XEMBIFY agit-il?**

**XEMBIFY** est constitué d'anticorps (aussi appelés immunoglobulines) hautement purifiés provenant du sang de donneurs ayant un système immunitaire en bonne santé. Ces anticorps sont des éléments du système immunitaire qui défendent l'organisme contre les infections, comme les virus ou les bactéries. Des perfusions régulières de **XEMBIFY** peuvent remplacer des anticorps manquants chez des patients dont le système immunitaire ne fonctionne pas adéquatement et ainsi contribuer à réduire le nombre et la gravité des infections.

**Quels sont les ingrédients de XEMBIFY?**

Ingrédient médicamenteux : immunoglobuline G humaine

Ingrédients non médicamenteux : glycine et polysorbate 80

**Sous quelles formes se présente XEMBIFY?**

Solution à 20 % pour administration sous-cutanée

**XEMBIFY ne doit pas être utilisé si :**

- vous avez déjà eu une réaction sévère à une immunoglobuline humaine comme **XEMBIFY**, ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition de **XEMBIFY** ou de son emballage;
- vous présentez un déficit sévère en immunoglobulines A (IgA), des anticorps dirigés contre les IgA et des antécédents de réactions à des produits contenant des IgA.

**Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir XEMBIFY.**

**Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos états de santé, notamment si :**

- on vous a déjà dit que vous présentez un déficit en IgA;
- vous avez des antécédents ou un risque connu d'événements thromboemboliques, comme une crise cardiaque, un AVC ou des caillots sanguins;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

**Autre mise en garde à connaître :**

**XEMBIFY** est fabriqué à partir de plasma humain et risque, en théorie, de transmettre des agents infectieux, malgré les mesures prises pour réduire ce risque – c.-à-d. que **XEMBIFY** est fabriqué à partir de plasma obtenu de donneurs sains et que chaque don de plasma de même que les pools de fabrication sont analysés à la recherche de certains virus; il a été démontré que le procédé de fabrication a la capacité d'éliminer ou d'inactiver les agents pathogènes. Vous devriez parler des bienfaits et des risques de **XEMBIFY** avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Comment prendre XEMBIFY?**

**XEMBIFY** peut être administré par perfusion par un professionnel de la santé; par contre, vous ou un aidant pouvez vous l'administrer après avoir reçu la formation appropriée. Vous ou un aidant devez seulement vous perfuser **XEMBIFY** après avoir reçu la formation par un professionnel de la santé. Vous trouverez plus loin les directives étape par étape pour vous rappeler comment utiliser **XEMBIFY**. N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin ou à votre professionnel de la santé si certaines directives ne sont pas claires.

**Avant d'utiliser XEMBIFY**

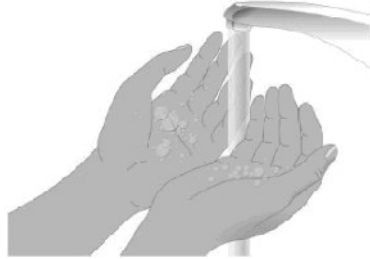
- N'agitez pas le flacon.
- Avant l'utilisation, laissez la solution atteindre la température ambiante (20 à 25 °C). Cela peut prendre 60 minutes ou plus. Ne mettez pas le produit au four à micro-ondes ni près d'aucune source de chaleur directe pour accélérer son réchauffement.
- N'utilisez pas le flacon si :
  - la solution est trouble ou a changé de couleur. La solution doit être claire ou légèrement opalescente et être incolore, jaune pâle ou brun clair.
  - le capuchon protecteur est absent ou s'il y a un signe quelconque que l'emballage a été altéré. Informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.
- Rassemblez le matériel : flacon(s) de **XEMBIFY**, matériel auxiliaire, contenant pour objets pointus ou tranchants, votre journal de bord des traitements et votre pompe à perfusion (le cas échéant).
- Nettoyez l'aire de préparation de la perfusion en préparant une surface propre, plane et non poreuse, comme un comptoir de cuisine. Évitez les surfaces poreuses comme du bois. Nettoyez le point de perfusion avec un tampon imbibé d'alcool en faisant un mouvement circulaire du centre vers l'extérieur.



### Étape 1 :

#### Lavez et séchez vos mains soigneusement avant d'administrer XEMBIFY

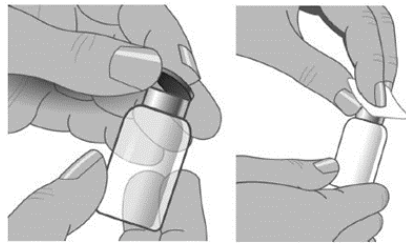
- Votre professionnel de la santé peut vous recommander d'utiliser du savon antibactérien ou de porter des gants.



### Étape 2 :

#### Retirez le capuchon protecteur et nettoyez le bouchon de caoutchouc

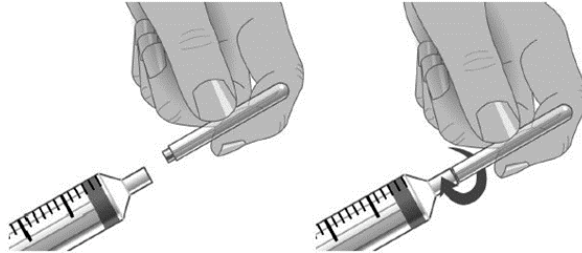
- Retirez le capuchon protecteur du flacon afin d'exposer la portion centrale du bouchon de caoutchouc.
- Essuyez le bouchon de caoutchouc avec de l'alcool et laissez sécher.



### Étape 3 :

#### Utilisez une technique aseptique pour préparer et administrer XEMBIFY

- Évitez tout contact des doigts ou d'objets avec la tige interne du piston, le bout de la seringue ou d'autres zones qui entreront en contact avec la solution de **XEMBIFY**. Cette technique est dite aseptique et vise à prévenir toute transmission de germes.
- En utilisant une technique aseptique, fixez l'aiguille au bout de la seringue.

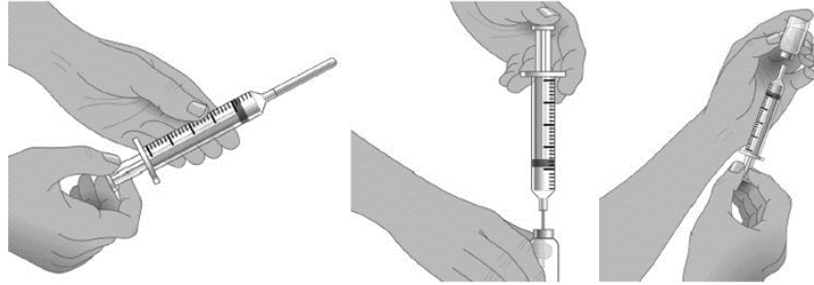


### Étape 4 :

#### Préparez la seringue et prélevez la solution de XEMBIFY dans la seringue

- Retirez le capuchon de l'aiguille.
- Tirez le piston de la seringue jusqu'à la marque correspondant à la quantité de **XEMBIFY** à prélever du flacon.
- Placez le flacon de **XEMBIFY** sur une surface plane propre et insérez l'aiguille dans le centre du bouchon de caoutchouc.

- Injectez l'air dans le flacon. La quantité d'air doit correspondre à la quantité de **XEMBIFY** à prélever.
- Tournez le flacon à l'envers et prélevez la bonne quantité de **XEMBIFY**. Si l'utilisation de plusieurs flacons s'avère nécessaire pour obtenir la dose souhaitée, répétez l'étape 4.



#### **Étape 5 :**

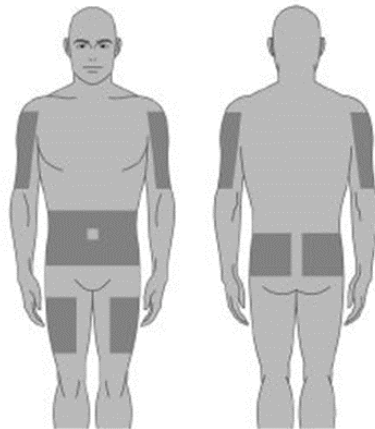
##### **Remplissez le réservoir de la pompe et préparez la pompe à perfusion (le cas échéant)**

- Si vous utilisez une pompe, suivez le mode d'emploi du fabricant concernant le remplissage du réservoir de la pompe et la préparation de la pompe, de la tubulure d'administration et de la tubulure de raccordement en Y, au besoin.
- Il faut amorcer la tubulure d'administration et s'assurer qu'il n'y a plus d'air dans la tubulure ni dans l'aiguille en les remplissant avec **XEMBIFY**. Pour amorcer, tenez la seringue dans une main et l'aiguille couverte du capuchon de la tubulure d'administration dans l'autre main. Enfoncez lentement le piston jusqu'à ce que vous voyiez une goutte de **XEMBIFY** sortir de l'aiguille.

#### **Étape 6 :**

##### **Choisissez le nombre et l'emplacement des points de perfusion**

- Sélectionnez un ou plusieurs points de perfusion selon les instructions de votre professionnel de la santé.
- Le nombre et l'emplacement des points de perfusion dépendent du volume de la dose totale.

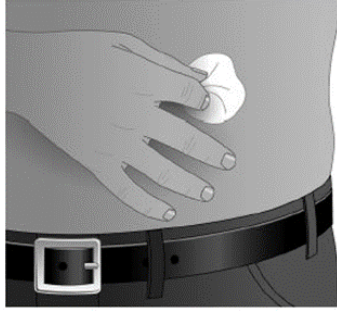


#### **Étape 7 :**

##### **Préparez le point de perfusion**

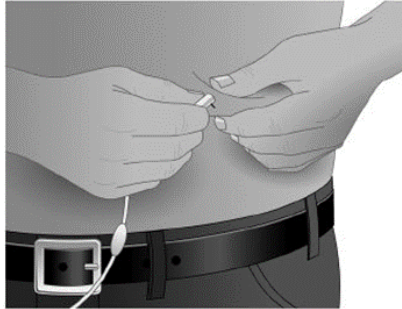
- Nettoyez le ou les points de perfusion avec une solution antiseptique en faisant des mouvements circulaires, à partir du centre vers l'extérieur.

- Les points de perfusion doivent être propres, secs et espacés d'au moins 5 cm (2 po).



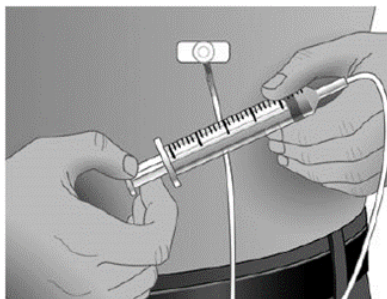
**Étape 8 :**  
**Insérez l'aiguille**

- Pincez la peau entre 2 doigts (pincez au moins 2,5 cm [1 po] de peau) puis insérez l'aiguille à un angle de 90° dans le tissu sous-cutané.



**Étape 9 :**  
**N'injectez pas XEMBIFY dans un vaisseau sanguin**

- Après l'insertion de chaque aiguille dans la peau (et avant la perfusion), assurez-vous qu'aucun vaisseau sanguin n'a été accidentellement percé. Pour ce faire, fixez une seringue stérile à l'extrémité de la tubulure d'administration amorcée. Tirez le piston de la seringue et vérifiez si du sang remonte dans la tubulure.
- Si vous voyez du sang, retirez l'aiguille et la tubulure d'administration et mettez-les au rebut.



- Répétez les étapes d'amorçage et d'insertion de l'aiguille en utilisant une nouvelle aiguille et une nouvelle tubulure d'administration, et en choisissant un nouveau point de perfusion.
- Maintenez l'aiguille en place en appliquant sur le point de perfusion une gaze stérile ou un pansement transparent.

**Étape 10 :****Répétez les étapes pour d'autres points au besoin**

- Dans le cas où plusieurs points d'injection sont utilisés de façon simultanée, utilisez une tubulure de raccordement en Y et fixez-la bien à la tubulure d'administration.

**Étape 11 :****Perfusez XEMBIFY en suivant le mode d'emploi de la pompe fourni par le fabricant****Étape 12 :****Après la perfusion, éteignez la pompe (le cas échéant) et mettez au rebut le matériel utilisé**

- Suivez les instructions du fabricant pour éteindre la pompe.
- Retirez et jetez les pansements et rubans adhésifs.
- Retirez doucement la ou les aiguilles/le ou les cathéters.
- Jetez toute solution inutilisée dans un contenant approprié selon les instructions.
- Jetez tout matériel d'administration utilisé dans un contenant approprié.
- Conservez votre matériel dans un endroit sûr.
- Suivez les instructions du fabricant pour entretenir votre pompe à perfusion (le cas échéant).

**Étape 13 :****Prenez note de chaque perfusion dans votre journal**

- Retirez l'étiquette détachable sur laquelle figure le numéro de lot du flacon de **XEMBIFY** et utilisez-la pour remplir le dossier du patient.
- N'oubliez pas d'apporter votre journal de bord lors des visites à votre médecin ou à votre professionnel de la santé.

Si vous éprouvez des problèmes avec les perfusions, assurez-vous de le dire à votre médecin. Votre médecin pourrait vous demander de voir votre journal de bord; donc, assurez-vous de l'apporter chaque fois que vous rendez à son cabinet.

**Dose habituelle :**

Votre médecin vous indiquera la quantité de **XEMBIFY** à injecter et à quelle fréquence.

**Surdose :**

Les effets d'une prise excédentaire de **XEMBIFY** ne sont pas connus.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de **XEMBIFY**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de **XEMBIFY**, prenez-la dès que possible. N'attendez pas à la prochaine dose prévue.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XEMBIFY?**

En prenant **XEMBIFY**, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent dans la liste ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus souvent observés avec **XEMBIFY** sont les suivants. La plupart d'entre eux sont liés à l'injection sous la peau, qui peut causer une irritation locale :

- nodule au point de perfusion
- ecchymose (bleu) au point de perfusion
- douleur au point de perfusion
- éruption cutanée au point de perfusion
- croûte au point de perfusion
- asthme
- arthralgie (douleur articulaire)
- papule (bosse sur la peau)
- prurit (démangeaisons)
- éruption cutanée

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>RARE</b>			
Symptômes possibles de thrombose (caillot sanguin) : douleur/enflure dans un bras ou une jambe et chaleur dans la zone atteinte, décoloration d'un bras ou d'une jambe, essoufflement inexplicable, douleur ou inconfort à la poitrine qui s'aggrave lors d'une respiration profonde, accélération inexplicable du pouls, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps		√	√
Symptômes possibles d'une méningite aseptique (inflammation du cerveau) : mal de tête intense, raideur du cou, fatigue, fièvre, sensibilité à la lumière, mouvements oculaires douloureux, nausées et vomissements	√		√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

## **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre de recenser de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par
  - télécopieur sans frais 1-866-678-6789, ou
  - la poste : Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.*

## **Conservation :**

Conservez **XEMBIFY** à une température se situant entre 2 et 8 °C.

**XEMBIFY** peut aussi être conservé à la température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période maximale de 6 mois. Lorsqu'il est conservé à la température ambiante, le produit doit être utilisé dans les 6 mois, après quoi il doit être jeté. Il ne faut pas congeler le produit ni l'utiliser après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

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

## **Pour en savoir plus sur XEMBIFY :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir en appelant au 1-866-482-5226.

Le présent feuillet a été rédigé par Grifols Therapeutics LLC.

Dernière révision : 10 décembre 2019