

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PANZYGA®

Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse
Solution pour perfusion, 100 mg/mL, voie intraveineuse
Médicament d'ordonnance, agent d'immunisation passive
Formats offerts : 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL et 300 mL
Code ATC : J06B A02

Fabriqué par :
Octapharma
72, rue du Maréchal Foch
67380 Lingolsheim, France

et

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235
1100 Vienne, Autriche

Fabriqué pour :
Octapharma Canada inc.
308-214, rue King Ouest
Toronto (Ont.) M5H 3S6
Canada

Date d'approbation initiale :
2016, 06, 24

Date de révision :
19 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 240691

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications, Pédiatrie, Gériatrie : <MOI, AAAA>

Posologie et administration, posologie recommandée et ajustement posologique, administration : <MOI, AAAA>

Les sections et sous sections qui ne s'appliquent pas sont supprimées de la monographie de produit. Les sections et sous sections restant ne doivent pas être renumérotées

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE	7
7 DESCRIPTION	8
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
8.1 Populations particulières.....	11
8.1.1 Femmes enceintes	11
8.1.2 Allaitement	11
8.1.3 Enfants	11
8.1.4 Personnes âgées	11
9 EFFETS INDÉSIRABLES	12
9.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	12
9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques	14
9.4 Résultats de laboratoire anormales: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	14

9.6	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	14
10	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
10.3	Interactions médicament-médicaments	15
10.4	Interactions médicament-aliments	16
10.5	Interactions médicament-plantes médicinales	16
10.6	Interactions médicament-tests de laboratoire	16
11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
11.1	Mode d'action	16
11.2	Pharmacodynamie	17
11.3	Pharmacocinétique	17
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	19
14	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	19
15	ESSAIS CLINIQUES	20
17	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**1 INDICATIONS**

Panzyga[®] est indiqué dans

- le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) ou d'un déficit immunitaire secondaire (DIS).
- le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique auto-immun (PTAI).
- le traitement de patients atteints du syndrome de Guillain-Barré (SGB) modéré à sévère.

1.1 le traitement de patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC) Enfants**Traitement des déficits immunitaires primaire et secondaire (tranche d'âges : 2-17 ans) :**

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de *Panzyga*[®] dans la population pédiatrique ont été démontrées ; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada. (Voir section 15 ESSAIS CLINIQUES, Traitement du déficit immunitaire primaire [DIP]).

Traitement du PTAI et du PDIC

L'innocuité et l'efficacité de *Panzyga*[®] n'ont pas été établies chez les enfants atteints de PTAI et de PDIC.

1.2 Personnes âgées

Les populations ayant participé aux études cliniques sur *Panzyga*[®] chez les patients atteints de PTAI et de PDIC ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets de plus de 65 ans; il est donc impossible de savoir si ces derniers réagissent différemment des jeunes sujets.

Dans l'étude clinique sur la PDIC, la sécurité et l'efficacité de *Panzyga*[®] chez les sujets âgés de plus de 65 ans étaient similaires à celles observées chez les sujets âgés de 65 ans et moins. Au total, 36 patients âgés de plus de 65 ans ont été inclus dans cette étude clinique.

Les patients de plus de 65 ans pourraient être exposés à un risque accru d'effets indésirables, comme des effets thromboemboliques ou rénaux aigus. Il faut donc assurer une hydratation suffisante et administrer la perfusion aux débits les plus faibles possible.

2 CONTRE-INDICATIONS

Panzyga[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement ».

Panzyga[®] est contre-indiqué chez les patients ayant déjà eu une réaction anaphylactique ou générale grave à une préparation d'immunoglobulines humaines.

Panzyga[®] est contre-indiqué chez les personnes présentant un déficit sélectif en IgA associé à la formation d'anticorps dirigés contre les IgA.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Le médecin doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec le patient avant de le lui prescrire ou de le lui administrer (se reporter à la section 8 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – GÉNÉRALITÉS »).
- Il existe des preuves cliniques de l'existence d'un lien entre l'administration d'une préparation d'immunoglobulines et la survenue d'événements thromboemboliques, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en prescrivant et en administrant une préparation d'immunoglobulines.
- En règle générale, les facteurs de risque d'événement thromboembolique sont l'obésité, un âge avancé, l'hypertension artérielle, le diabète, des antécédents de maladie vasculaire ou des épisodes thrombotiques, les troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, des périodes prolongées d'immobilisation, l'hypovolémie grave, les maladies faisant augmenter la viscosité du sang, l'hypercoagulation, la prise d'oestrogènes, le port d'un cathéter vasculaire central à demeure et les facteurs de risque cardiovasculaire.
- Il existe un risque de thrombose même en l'absence des facteurs de risque connus.
- (Consulter la partie 8 intitulée *Mises en garde et précautions – Événements thromboemboliques*)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

S'assurer que les patients sont bien hydratés avant d'amorcer une perfusion de *Panzyga*[®]. Chez les patients présentant des facteurs de risque (antécédents d'insuffisance rénale, diabète, hypovolémie, embonpoint, médicaments néphrotoxiques pris en concomitance, plus de 65 ans), *Panzyga*[®] doit être administré au débit le plus faible possible.

Prendre les signes vitaux du patient et les surveiller pendant toute la durée de la perfusion. Le patient doit rester sous surveillance pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire

La dose habituelle de *Panzyga*[®] varie entre 200 et 800 mg/kg de poids corporel (de 2 à 8 mL/kg) administrée aux 3 ou 4 semaines. Avec le temps, on peut adapter la posologie pour obtenir la concentration minimale d'IgG (au moins 5 g/L) et les réponses cliniques souhaitées.

Traitement du purpura thrombopénique auto-immun

La dose totale de *Panzyga*[®], qui est de 2 g/kg, peut être fractionnée en 2 doses de 1 g/kg (10 mL/kg) administrées durant deux jours consécutifs. Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Traitement du syndrome de Guillain-Barré

L'information relative à la posologie et à la durée d'utilisation de Panzyga® s'appuie sur des données issues d'une revue systématique des IgIV¹. Panzyga® peut s'administrer à raison d'une dose totale de 2 g/kg (20 mL/kg) répartie sur une période allant de deux à cinq jours consécutifs.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC)

La dose de charge recommandée est de 2 g/kg, fractionnée en deux doses quotidiennes de 1 g/kg (10 mL/kg) administrées sur deux jours consécutifs, suivies d'une dose d'entretien de 1-2 g/kg (10-20 mL/kg) toutes les 3 semaines.

Exposition à la rougeole

Des conseils concernant la prophylaxie post-exposition à la rougeole ont été fournis par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et devraient être consultés².

Les personnes recevant déjà des IgIV de remplacement à 400 mg / kg de poids corporel ou plus tous les mois sont considérées étant protégées contre la rougeole si la dernière dose d'IgIV a été reçue dans les trois semaines précédant l'exposition à la rougeole. Pour les patients recevant une dose inférieure à 400 mg / kg et / ou si l'intervalle depuis la dernière perfusion est supérieur à 3 semaines, il est recommandé d'administrer une dose unique de 400 mg / kg de poids corporel dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition.

4.3 Administration

Pour perfusion intraveineuse seulement. Il faut laisser *Panzyga*® se réchauffer et prendre la température ambiante.

Panzyga® est offert sans trousse de perfusion. Si l'on utilise un cathéter à filtre, la taille des pores doit être de 0,2 à 200 microns.

L'aiguille (dont le calibre ne doit pas être supérieur à 16 pour éviter le risque de cavitation) ne doit être rentrée qu'une seule fois dans la zone en relief sur le bouchon. Elle doit pénétrer de façon perpendiculaire au bouchon et à l'intérieur de l'anneau en relief.

Débit de perfusion

Le débit de l'amorce de la perfusion doit être maintenu pendant 30 minutes. Après l'amorce de la perfusion (voir le tableau ci-dessous), le débit peut être augmenté de façon graduelle à intervalles de 15 à 30 minutes jusqu'à un maximum de 14 mg/kg/min (0,14 mL/kg/min) chez le patient atteint d'un DIP ou d'un DIS, de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min) chez celui atteint de PTAI chronique, et de 12 mg/kg/min (0,12 mL/kg/min) au maximum chez celui atteint de PDIC, selon la tolérance au produit.

Indication	Débit de perfusion initial (30 premières minutes)	Débit de perfusion maximal de Panzyga® chez les patients (selon la tolérance au produit)
DIP ou DIS	1 mg/kg/min	14 mg/kg/min

¹ Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;9:CD002063.

² Tunis MC, Salvadori MI, Dubey V, Baclic O. Updated NACI recommendations for measles post-exposure prophylaxis, CCDR 2018; volume 44-9: 226-30

Adultes atteints de PTAI chronique	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min
Adultes atteints de PDIC	1 mg/kg/min	12 mg/kg/min

Chez les patients n'ayant jamais été traités par des immunoglobulines G (IgG) ou l'ayant été avec une préparation d'IgIV de marque différente, la fréquence des événements indésirables mineurs est plus élevée que chez les patients suivant un traitement régulier. Il convient de surveiller attentivement l'état du patient du début à la fin de la perfusion. Certains effets indésirables peuvent être imputables au débit de perfusion. La réduction du débit ou l'arrêt de la perfusion fait généralement disparaître rapidement les symptômes. Une fois les symptômes disparus, la perfusion peut se poursuivre à un débit réduit.

Chez tous les patients, avant d'administrer par perfusion une préparation d'IgIV, s'assurer que l'hydratation est suffisante. Lorsque le patient présente un risque de dysfonctionnement rénal ou d'événements thromboemboliques, administrer *Panzyga*[®] au plus faible débit de perfusion possible. Surveiller la diurèse et le taux de créatininémie, et éviter, autant que possible, l'administration concomitante de diurétiques de l'anse. Cesser d'administrer *Panzyga*[®] en cas de détérioration de la fonction rénale.

Précautions

Panzyga[®] ne doit être mélangé à aucun autre produit médicinal. La perfusion doit s'administrer à l'aide d'un cathéter intraveineux à part. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose doit être administrée aussitôt que possible.

5 SURDOSAGE

L'administration d'une surdose peut causer une surcharge liquidienne, notamment chez les sujets âgés et ceux souffrant d'insuffisance rénale.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

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

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

Voie intraveineuse	Solution à 10 % pour perfusion	Glycine Eau pour injection
--------------------	--------------------------------	-------------------------------

Panzyga[®] est offert en flacon uniservice contenant la quantité d'IgG active indiquée sur l'étiquette. Les composants servant à la fabrication du conditionnement sont tous exempts de latex. *Panzyga*[®] est une solution à 100 mg/mL pour perfusion intraveineuse.

Voici les présentations offertes :

Formats Quantité d'IgG en grammes

10 mL	1 g
25 mL	2,5 g
50 mL	5 g
100 mL	10 g
200 mL	20 g
300 mL	30 g

Nature et contenu

Chaque fiole de solution à 100 mg/mL de *Panzyga*[®] renferme les principes actifs suivants : immunoglobuline intraveineuse (humaine), un millilitre (mL) de solution contenant 100 mg de protéines, dont ≥ 96 % sont des immunoglobulines. Chaque emballage renferme une (1) fiole en verre de *Panzyga*[®] prêt à l'emploi et un feuillet de directives.

Composition

Immunoglobuline G (IgG) humaine normale	100 mg/mL
Glycine	De 15 à 19,5 mg/mL
Eau pour injection	1 mL

7 DESCRIPTION

Panzyga[®] (immunoglobuline (humaine) pour perfusion intraveineuse, à 10 %) est une préparation liquide d'immunoglobulines G (IgG) très purifiées préparée à partir de grands pools de plasma humain (se reporter à la section 8 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – GÉNÉRALITÉS »).

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les préparations issues de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux comme des virus et, en principe, l'agent pathogène causal de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Le risque de transmission d'agents infectieux est réduit par la sélection des donneurs

de plasma avant l'exposition à certains virus, le dépistage de certains marqueurs d'infections virales évolutives et l'inactivation ou l'élimination de certains virus.

Parmi les mesures habituelles servant à prévenir les infections causées par l'administration de préparations issues de sang ou de plasma humain, citons la sélection des donneurs, le dépistage des divers marqueurs d'infections dans les dons individuels et les pools de plasma de même que des mesures efficaces servant à inactiver ou éliminer des virus. L'innocuité de *Panzyga*[®] en ce qui a trait aux agents pathogènes est assurée par des mesures précises, entre autres l'inactivation des virus enveloppés par une méthode solvant-détergent et une nanofiltration (arrêt des particules de 20 nm) permettant l'élimination des virus enveloppés et des virus non enveloppés. De plus, une chromatographie par échange d'ions permet l'élimination des virus non enveloppés. Par ailleurs, la nanofiltration et la chromatographie par échange d'ions permettent aussi d'éliminer des protéines de type prion susceptibles d'être infectieuses. Cependant, le risque de transmission d'agents infectieux par des produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement écarté.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Panzyga n'a aucune influence ou a une influence négligeable sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre la résolution de ceux-ci avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Événements hématologiques

Les préparations d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent contenir des anticorps pouvant se comporter comme des hémolysines et causer la fixation *in vivo* d'un enrobage d'immunoglobulines autour des globules rouges (GR), ce qui provoque une réaction antiglobulinique et, dans de rares cas, l'hémolyse. Après l'administration d'un traitement par *Panzyga*[®], une anémie hémolytique peut se développer en raison d'une séquestration accrue des GR (consulter la partie 9 intitulée **Error! Reference source not found.**). Surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'hémolyse chez les patients traités par des IgIV (consulter la partie 8 intitulée **Error! Reference source not found.** : surveillance et tests en laboratoire).

Hypersensibilité/Réaction anaphylactique

Les véritables réactions d'hypersensibilité ont été rares. Elles peuvent survenir chez des patients ayant développé des anticorps dirigés contre l'IgA.

Le traitement par une préparation d'IgIV n'est pas indiqué chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA lorsque celui-ci est l'unique problème préoccupant.

Surveillance et tests de laboratoire

Prendre les signes vitaux du patient et les surveiller attentivement pendant toute la durée de la perfusion. En cas d'effets secondaires, réduire le débit ou interrompre la perfusion et attendre la disparition des symptômes. La perfusion peut se poursuivre à un débit réduit tolérable pour le patient.

Après la perfusion d'une préparation d'IgIV, l'élévation transitoire du taux de divers anticorps transférés de façon passive peut expliquer des résultats positifs trompeurs aux tests sérologiques de dépistage d'anticorps anti-CMV.

La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (A, B et D) risque de donner un résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coomb) direct ou indirect.

En cas de signes d'hémolyse après une perfusion d'une préparation d'IgIV, on devrait effectuer les tests en laboratoire appropriés [consulter la partie 8 intitulée **Error! Reference source not found.**].

En raison du risque potentiellement accru de thrombose, on devrait envisager de mesurer la viscosité sanguine de départ chez les patients exposés à un syndrome d'hyperviscosité sanguine, notamment ceux qui présentent une cryoglobulinémie, une chylomicronémie ou un taux très élevé de triacylglycérols (triglycérides) à jeun, une hyperfibrinogénémie ou une gammopathie monoclonale [consulter la partie 8 intitulée **Error! Reference source not found.**].

Neurologique

Des cas peu nombreux de méningite aseptique (MA) associée au traitement par des IgIV ont été recensés. Le délai d'apparition de la MA varie entre plusieurs heures et deux jours après l'administration du traitement. Parmi les symptômes, on note une intense céphalée (de type migraine), une raideur cervicale, la somnolence, la fièvre, l'incapacité de supporter une lumière vive, des mouvements oculaires douloureux, des nausées et des vomissements. La maladie est habituellement réversible et l'arrêt du traitement n'a habituellement pas d'effets néfastes. La fréquence de la MA peut être plus élevée lorsque de fortes doses d'IgIV (2 g/kg) sont administrées. Les patients ayant des antécédents de migraine semblent être plus exposés. Parmi les mesures permettant de prévenir la MA, citons une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits chez les patients ayant des antécédents de migraine, l'administration d'une prémédication à base d'analgésiques avec ou sans caféine, le maintien d'une hydratation suffisante, un apport de liquide suffisant pendant toute la durée du traitement et un faible débit de perfusion.

Rénal

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients traités par des IgIV, notamment ceux recevant une préparation contenant du sucrose : Panzyga® ne contient pas de sucrose.

La surveillance périodique de la fonction rénale et de la production d'urine est particulièrement importante chez les patients que l'on estime avoir un risque accru potentiel de présenter une insuffisance rénale aiguë. La fonction rénale, y compris la mesure de l'azote uréique sanguin (BUN) et de la créatinine sérique, doit être évaluée avant la première perfusion de Panzyga® et, par la suite, à intervalles réguliers appropriés. Pour les patients jugés être à risque de présenter un dysfonctionnement rénal en raison d'une insuffisance rénale préexistante, ou une prédisposition à une insuffisance rénale aiguë (comme les patients atteints de diabète, de septicémie, de paraprotéïnémie ou d'hypovolémie, les patients obèses, les patients recevant concomitamment des médicaments néphrotoxiques ou ceux âgés de plus de 65 ans), Panzyga® doit être administré à la vitesse de perfusion la plus faible possible. Si la fonction rénale se détériore, il convient d'envisager l'arrêt de Panzyga®.

Respiratoire

De rares cas de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT) ont été signalés après le traitement par une préparation d'IgIV.

Syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Le syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) est caractérisé par une détresse respiratoire sévère, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale, de la fièvre, et il se présente généralement dans les 1 à 6 heures qui suivent la transfusion. Les effets secondaires pulmonaires doivent être surveillés chez les receveurs d'IgIV. Les patients présentant un TRALI doivent bénéficier d'un traitement par oxygène avec

une assistance ventilatoire adéquate. Si un TRALI est suspecté, des tests adéquats doivent être effectués pour déterminer la présence d'anticorps anti-neutrophiles, tant dans le produit que dans le sérum du patient.

Événements thromboemboliques

Il existe des données cliniques montrant l'existence d'un lien entre l'administration d'une préparation d'immunoglobulines et la survenue d'événements thromboemboliques, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.

Bien qu'une thrombose puisse survenir même en l'absence de facteurs de risque connus, certains facteurs constituent des risques élevés. Citons entre autres un âge avancé, des antécédents de maladie vasculaire ou des épisodes thrombotiques, l'hypercoagulabilité acquise ou héréditaire, des périodes prolongées d'immobilisation, une déshydratation grave, les maladies accentuant la viscosité du sang, la prise d'oestrogènes, l'implantation d'un cathéter vasculaire central à demeure et les facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, hypertension artérielle et diabète).

Envisager de mesurer la viscosité sanguine de départ chez les patients exposés à un syndrome d'hyperviscosité sanguine, notamment ceux qui présentent une cryoglobulinémie, une chylomicronémie ou un taux très élevé de triacylglycéroles (triglycérides) à jeun, une hyperfibrinogénémie ou une gammopathie monoclonale. Chez les patients qui risquent de manifester un syndrome d'hyperviscosité sanguine, surveiller la survenue des symptômes de thrombose et mesurer la viscosité sanguine (consulter la partie 8 intitulée **Error! Reference source not found.** : surveillance et tests en laboratoire).

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de *Panzyga*[®] durant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie au cours des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence en l'administrant à une femme enceinte ou qui allaite.

8.1.2 Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent donc contribuer au transfert d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

8.1.3 Enfants

Enfants (tranche d'âge 2 à 17 ans): Les mises en garde et précautions présentées plus haut visent autant les sujets adultes que les enfants.

8.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) – *Panzyga*[®] devrait s'utiliser avec prudence chez les patients de plus de 65 ans jugés exposés à un risque accru d'insuffisance rénale. Dans la plupart des cas, d'autres facteurs de risque ont été identifiés, comme des antécédents d'insuffisance rénale, le diabète, l'hypovolémie, l'embonpoint et l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Traitement de substitution

Les effets indésirables les plus fréquents, observés chez > 5 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, sont les maux de tête, une douleur abdominale, la fièvre, des nausées, des vomissements et la fatigue.

Purpura thrombopénique auto-immun chez l'adulte

Les effets indésirables les plus fréquents, observés chez plus de 5 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, sont les maux de tête, la fièvre, des nausées, des vomissements, des étourdissements et l'anémie.

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Les effets indésirables les plus fréquents, observés chez plus de 5 % des sujets ayant participé aux essais cliniques, sont les maux de tête, la fièvre, la dermatite.

L'effet indésirable le plus grave observé pendant le traitement par *Panzyga*[®] durant les essais cliniques a été une méningite aseptique survenue chez un sujet au cours de l'essai sur le PTI et les maux de tête et des vomissements chez un sujet au cours de l'essai sur la PDIC.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Essais cliniques chez des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) :

Les données relatives à l'innocuité concernant les patients nécessitant une thérapie de remplacement des IgG découlent de deux études prospectives menées chez les patients atteints d'un DIP : la première étude a été menée auprès de 51 enfants et adultes atteints d'un **DIP**. *Panzyga*[®] a été administré toutes les 3 ou 4 semaines, à raison d'une dose variant entre 200 et 800 mg/kg de poids corporel. La durée moyenne de la participation à l'étude a été de 360 jours. On a commencé à administrer le médicament à un débit de perfusion de 1 mg/kg/minute pendant les 30 premières minutes; si le médicament était bien toléré, on a augmenté le débit jusqu'à 8 mg/kg/minute. L'âge moyen des sujets était de 26,8 ans (plage : de 2 à 65 ans). Cette étude a été suivie d'une étude de prolongement (deuxième étude) visant à évaluer l'innocuité de *Panzyga*[®] administré par perfusion à des débits plus élevés chez 21 sujets ayant participé à la première étude jusqu'à la fin. Chez dix-neuf des 21 sujets, *Panzyga*[®] a été administré par perfusion à un débit pouvant aller jusqu'à 14 mg/kg/minute, soit le débit maximal admissible.

Essai clinique chez des patients atteints de purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) :

La troisième étude a été menée chez 40 sujets adultes atteints de **PTAI**. Les sujets ont reçu une dose de 2g/kg de *Panzyga*[®] administrée quotidiennement, soit une perfusion intraveineuse de 1g/kg pendant deux jours consécutifs. Tous, sauf un, ont reçu au moins une (1) perfusion

administrée à un débit élevé de 8 mg/kg/minute. L'administration d'une prémédication pour réduire les éventuels effets indésirables du médicament n'était pas autorisée dans cette étude. Un sujet a été exclu de l'étude en raison d'un événement défavorable (aggravation du PTAI).

Essai clinique chez des patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC) :

La quatrième étude (étude prospective de phase III, en double aveugle, randomisée, multicentrique) a inclus globalement 142 patients atteints de PDIC âgés entre 18 et 83 ans (médiane: 59 ans). Après une période de sevrage au cours de laquelle le médicament actuel (immunoglobulines ou corticostéroïdes) était progressivement réduit jusqu'à ce que l'état de santé du patient se détériore, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:2:1 pour recevoir tout d'abord une dose de charge de 2 g/kg et, ensuite, 0,5 g/kg, 1,0 g/kg ou 2,0 g/kg de Panzyga® pendant 7 perfusions d'entretien en respectant des intervalles de 3 semaines pendant une phase d'évaluation de la dose de 24 semaines. La majorité des perfusions étaient administrées fractionnées en 2 parties égales sur 2 jours consécutifs.

Les 142 patients de cette étude ont tous reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude. Globalement, 982 perfusions au total ont été administrées. Les perfusions étaient instaurées au débit de 1 mg/kg/minute pendant les 30 premières minutes et, si elles étaient tolérées, elles pouvaient être administrées au débit maximal toléré de 12 mg/kg/minute. Le débit maximal médian des perfusions a été de 12 mg/kg/minute pendant toute la durée de l'étude dans tous les groupes de traitement. Une prémédication était autorisée uniquement chez les patients qui présentaient des effets indésirables au cours de 2 perfusions consécutives. Au total, 11 patients (7,75 %) ont reçu une prémédication. Chez un patient, l'effet indésirable « dermatite allergique » a entraîné l'arrêt du médicament.

Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques sur Panzyga®

Organe ou système selon la classification MedDRA (SOC) selon la séquence :	Effet indésirable	Fréquence par perfusion ¹⁾
Affections du sang et du système lymphatique	Leucopénie, anémie	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente
	Étourdissements, somnolence, hypoesthésie	Rare
Affections cardiaques	Tachycardie	Rare
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquentes
	Vomissements, douleur abdominale	Rares
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Dermatite	Fréquente
	Éczéma, exfoliation cutanée,	Rare

Organe ou système selon la classification MedDRA (SOC) selon la séquence :	Effet indésirable	Fréquence par perfusion ¹⁾
	urticaire, prurit, érythème	
Affections générales et trouble au point d'administration	Fièvre ----- Frissons, asthénie, malaise apparenté à la grippe, douleur thoracique, fatigue, malaise thoracique	Fréquente ----- Rares
Examens exploratoires	Élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, des transaminases, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase	Rare

1) Les fréquences ont été établies selon la convention suivante : effets courants (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$); effets rares : (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Pour chaque classe d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

9.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

Affections du système nerveux : méningite aseptique (cas subclinique)

Affections générales et troubles au point d'administration : sensation de froid, prurit au site de perfusion, douleurs, gonflement périphérique

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, diarrhée

Affections vasculaires : hypotension

Investigations : diminution de l'hémoglobine, élévation du taux d'enzymes hépatiques

Affections du système sanguin et lymphatique : hémolyse

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : tachypnée, dyspnée

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleurs musculosquelettiques, arthralgie, raideur musculosquelettique, myalgie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : mal d'oreilles

Affections oculaires : prurit oculaire

9.4 Résultats de laboratoire anormales: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucun résultat de laboratoire anormal significatif n'a été mis en évidence.

9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Effets indésirables du médicament observés souvent après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés après la mise en marché de *Panzyga*® ou d'autres produits à base d'IgIV. Comme ces effets indésirables sont déclarés volontairement par une population de taille inconnue, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition à une préparation d'IgIV ne peuvent pas être établis avec certitude.

Effets indésirables rapportés après la mise en marché de *Panzyga*® :

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles
- *Affections immunitaires* : réaction anaphylactique, hypersensibilité
- *Affections psychiatriques* : anxiété
- *Affections du système nerveux* : paresthésie tremblements
- *Affection du système musculosquelettique et du tissu conjonctif* : douleurs dans les extrémités, douleurs cervicales, spasmes musculaires
- *Affections générales et troubles au point d'administration* : sensation de chaleur, malaise
- *Affection vasculaires* : événements thromboemboliques
- *Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles* : syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Effets indésirables rapportés après la mise en marché de produits à base d'immunoglobulines :

- *Affections du sang et du système lymphatique* : pancytopénie
- *Affections immunitaires* : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, angio-œdème, œdème facial, réaction allergique
- *Troubles métaboliques et nutritionnels* : surcharge hydrique, (pseudo)hyponatrémie
- *Affections psychiatriques* : agitation, confusion, nervosité
- *Affections du système nerveux* : coma, perte de conscience, crises d'épilepsie, encéphalopathie (aiguë), accident vasculaire cérébral, ictus, migraine, trouble de la parole, photophobie
- *Affections cardiaques* : infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angine de poitrine, bradycardie, palpitations, cyanose
- *Affections vasculaires* : thrombose (veineuse profonde), insuffisance circulatoire périphérique ou collapsus, phlébite, pâleur
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, bronchospasme, hypoxie, respiration sifflante
- *Affection hépatobiliaires* : dysfonction hépatique
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, eczéma, alopecie
- *Affection du système musculosquelettique et du tissu conjonctif* : dorsalgie
- *Affections rénales et urinaires* : insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, douleur rénale
- *Affections générales et troubles au point d'administration* : bouffées vasomotrices, œdème, hyperhidrose, léthargie, sensation de brûlure, réaction au point de perfusion
- *Examens exploratoires* : diminution de la saturation en oxygène, fausse élévation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coomb) direct

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.3 Interactions médicament-médicaments

La préparation d'IGIV ne doit être mélangée à aucun autre médicament ni à aucune préparation d'IgIV produite par un autre fabricant. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un cathéter à part. Les interactions avec d'autres médicaments sont inconnues.

Pour perfuser la quantité de produit qui pourrait rester dans la tubulure à la fin de la perfusion, on peut purger la tubulure avec du sérum physiologique à 0,9 % (9 mg/mL) ou une solution de dextrose à 5 % (50 mg/mL).

L'administration d'une préparation d'IgG peut réduire l'efficacité de vaccins vivants atténués, comme celui contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, cela pendant au moins six semaines et jusqu'à éventuellement trois mois. Dans certains cas, lorsque des doses élevées sont administrées, cette période peut durer un an.

10.4 Interactions médicament-aliments

Les interactions avec des aliments sont inconnues.

10.5 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plantes sont inconnues.

10.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

Consulter la sous-partie Surveillance et tests en laboratoire à la partie 8 **Error! Reference source not found.**

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

Traitement d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire

Panzyga[®] contient un vaste éventail d'anticorps dirigés contre des bactéries, des virus, des parasites et des agents mycoplasmiques qui permettent d'opsoniser et de neutraliser des agents pathogènes et des toxines.

Traitement du purpura thrombopénique auto-immun

Le mécanisme d'action des IgIV dans le traitement du PTAI n'est pas tout à fait élucidé. L'un des mécanismes d'action possibles serait que les IgIV inhibent l'élimination des plaquettes réagissant à des auto-anticorps en bloquant les récepteurs Fc des phagocytes induits par les IgG. Un autre mécanisme d'action ferait intervenir une diminution du nombre de cellules B productrices d'anticorps plaquettaires par des anticorps anti-idiotypiques contenus dans les IgIV.

Traitement du syndrome de Guillain-Barré et de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Le mécanisme d'action de *Panzyga*[®] dans le traitement du SGB n'est pas totalement élucidé. Les immunoglobulines ont des effets multiples, qui opèrent souvent en interaction. Les principaux mécanismes d'action étant probablement pertinents pour ce qui est de l'efficacité de *Panzyga*[®] dans le traitement de troubles neuromusculaires d'origine auto-immune incluent les effets sur le métabolisme des auto-anticorps, l'inhibition de liaison complémentaire et la prévention de la formation complexe d'attaque membranolytique, la modulation ou le blocage des récepteurs Fc sur les macrophages et la suppression des cytokines pathogènes et d'autres molécules immuno-régulatrices.

11.2 Pharmacodynamie

Panzyga[®] renferme principalement des immunoglobulines G (IgG) à large spectre d'activité anticorps contre divers agents infectieux, ce qui explique l'activité de l'IgG dans la population des donneurs. *Panzyga*[®], qui est issu d'un pool de plasma provenant d'au moins 3 500 donneurs, a un profil de distribution des sous-classes d'IgG comparable à celui du plasma humain non dénaturé. Administré à des doses appropriées, *Panzyga*[®] peut ramener les taux d'IgG anormalement faibles dans la plage des valeurs normales.

11.3 Pharmacocinétique

Traitement d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire

Dans l'étude menée auprès des sujets atteints d'un DIP, 50 enfants et sujets adultes ont participé à des études pharmacocinétiques. Les sujets ont reçu une perfusion de *Panzyga*[®] (de 200 à 800 mg/kg de poids corporel) toutes les 3 (n = 21) ou 4 (n = 29) semaines pendant 12 mois. Des échantillons de sang aux fins d'études pharmacocinétiques ont été prélevés entre la 7^e et la 9^e perfusion de fusion de *Panzyga*[®], selon le schéma thérapeutique du sujet.

Principaux paramètres pharmacocinétiques de *Panzyga*[®]

Paramètre [#]	Intervalle de 3 semaines [n = 21]	Intervalle de 4 semaines [n=29]
C _{max} [g/L]	21,8	17,4
T _{max} [h]	3,0	2,5
AUC _{tau} [g*hr/L]	7581	7578
T _{1/2} [jours]	36,6 ¹	42,6 ²

[#]Pour T_{max}, la valeur moyenne est fournie; pour tous les autres paramètres, les valeurs moyennes sont présentées. ¹n = 20; ²n = 27.

Traitement du purpura thrombopénique auto-immun

Aucune étude pharmacocinétique sur *Panzyga*[®] n'a été menée auprès de patients atteints de PTAI.

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique et syndrome de Guillain Barré

Aucune étude pharmacocinétique sur *Panzyga*[®] n'a été menée auprès de patients atteints de PDIC ou de SGB.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude pharmacocinétique particulière n'a été menée auprès de patients très exposés, comme les personnes âgées atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique.

Enfants : Les résultats des études pharmacocinétiques menées auprès d'enfants de divers groupes d'âge sont résumés dans le tableau de la page suivante et sont comparés à ceux obtenus chez des sujets adultes.

Paramètres pharmacocinétiques présentés selon divers groupes d'âge (valeurs moyennes)

Paramètre [unité]	Enfants		Adultes
	Enfants	Adolescents	
	≥ 2 à < 12 ans	≥ 12 à < 16 ans	≥ 16 à ≤ 75 ans
	N = 13	N = 12	N = 26
C _{max} [g/L]	18,6	19,3	17,1
C _{min} [g/L]	10,7	9,3	10,1
ASC _{tau} [g*hr/L]	6957	6826	7224
T _{1/2} [jours]	36	33	37

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Panzyga[®] se conserve à une température se situant entre 2 et 8 °C pendant 36 mois à compter de la date de fabrication. Pendant cette période, le produit se conserve jusqu'à 12 mois à ≤ 25 °C. Après une période, le produit doit être utilisé ou jeté. Il ne doit pas servir au-delà de la date de péremption.

Ne pas mettre au congélateur. Protéger de l'exposition à la lumière. Conserver en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Avant d'administrer *Panzyga*[®], examiner le produit et s'assurer qu'il ne contient aucune particule et qu'il n'est pas décoloré. Ne pas utiliser si la solution n'est pas homogène ou si elle contient un précipité. Toute la quantité non utilisée doit être jetée. Avant d'utiliser *Panzyga*[®], le laisser prendre la température ambiante.

Jeter toute quantité inutilisée de produit et tous les rebuts en respectant les règlements régionaux sur l'élimination des produits sanguins.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES**14 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES****Substance pharmaceutique**

Nom propre: *Panzyga*[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Nom chimique: immunoglobuline G (humaine)

Formule et masse moléculaire : sans objet

Formule de structure: sans objet

Propriétés physicochimiques : Poids moléculaire se situant en 146 et 170 kD. Les immunoglobulines ont en commun une structure à quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères non glycosylées. En raison de légères différences de séquence des acides aminés, les IgG humaines se répartissent en quatre sous-classes : IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄. Le point isoélectrique varie entre 5 et 9,5.

Caractéristiques du produit

Panzyga[®] est une préparation protéinique liquide stérile, prête à l'emploi, d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes à 10 %, pour perfusion intraveineuse, issue d'un procédé de fabrication comportant des étapes de précipitation, de filtration et de chromatographie. *Panzyga*[®] est fabriqué à partir de grands pools d'au moins 3 500 dons de plasma humain fractionné à l'éthanol froid. L'inactivation ou l'élimination des agents pathogènes est obtenue par un traitement par solvant-détergent (S/D), une nanofiltration (arrêt des particules de 20 nm) et une chromatographie par échange d'ions.

Après l'ajout de glycine, la solution d'IgG à 10 % est soumise à une filtration stérile, puis versée dans des fioles de verre. Le produit final est exempt de sel et ne nécessite aucune dilution dans une solution saline avant l'administration.

Au cours de la fabrication de *Panzyga*[®], des mesures sont prises pour réduire la teneur éventuelle en procoagulants. Par ailleurs, les lots sensibles sont soumis à un test de génération de thrombine (TGA) servant à déceler la présence de facteurs augmentant le risque de thrombo-embolie.

Inactivation des virus

L'innocuité de *Panzyga*[®] en ce qui a trait à des agents pathogènes est assurée par diverses mesures, notamment un traitement par solvant-détergent permettant d'inactiver les virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), de même qu'une nanofiltration (arrêt des particules de 20 nm) servant à éliminer les virus enveloppés et les virus non enveloppés, comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. Une chromatographie par échange d'ions permet d'éliminer les virus non enveloppés comme cela a été démontré pour le virus modèle de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus. La nanofiltration et la chromatographie par échange d'ions permettent aussi d'éliminer les protéines de type prion d'un agent de transmission expérimentale de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), lequel est considéré comme un modèle prudent de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de sa variante (MCJv).

15 ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité et l'innocuité

Traitement d'un déficit immunitaire primaire (DIP)

Au cours d'une étude multicentrique prospective, non comparative, à étiquetage en clair, menée auprès de 51 enfants et adultes atteints d'un DIP, Panzyga® a été administré toutes les 3 ou 4 semaines, à raison d'une dose variant entre 200 et 800 mg/kg de poids corporel. Les sujets ont participé à cette étude 360 jours en moyenne. On a amorcé la perfusion à un débit de 1 mg/kg/minute, lequel a été maintenu pendant les 30 premières minutes; si le médicament était bien toléré, on a augmenté le débit jusqu'à 4 mg/kg/minute. L'âge moyen des sujets était de 26,8 ans (plage : de 2 à 65 ans).

Le principal critère d'efficacité était le nombre d'infections bactériennes graves survenues par patient au cours d'une année. La pneumonie, la bactériémie ou la septicémie, l'ostéomyélite ou l'arthrite septique, les abcès viscéraux et la méningite bactérienne étaient du nombre des infections graves. Les variables d'efficacité secondaires étaient la survenue d'une infection, peu importe le type et le degré de gravité, le délai de résolution de l'infection, l'utilisation d'antibiotiques, le nombre de jours d'absence à l'école ou au travail, le nombre de jours d'hospitalisation et le nombre d'épisodes fébriles.

Pour ce qui est du critère principal, le taux d'infections bactériennes par patient par année s'élevait à 0,08 (soit 4 infections par 50,2 patients-années).

Un seul sujet adulte a dû être hospitalisé pendant 4 jours en raison d'une infection (taux global de journées d'hospitalisation par personne-année : 0,080). Des épisodes fébriles ont été observés chez moins de 25 % des patients. Le délai de résolution de l'infection a été de 14 jours pour les infections bactériennes graves et de 18 jours pour les autres infections. Environ 50 % des patients ont manqué au moins une (1) journée d'école ou de travail en raison d'une infection, le taux annuel d'absence étant de 4 jours/personne-année.

Étude pivot sur les DIP – Résumé des résultats relatifs à l'efficacité

Catégorie	Résultat	Unité
Nombre de sujets	51	Sujets
Nombre total de jours-sujets	18 349	Jours
Taux annuel d'infections bactériennes graves (IBG) attestées*	0,080	IBG/année-personne ♦
Taux annuel d'autres infections	3,682	Inf./année-personne
Nombre de sujets (en %) sous antibiotiques	42 (82,4 %)	Sujets (en %)
Taux annuel d'administration d'antibiotiques	87 301	Jours/année-personne
Jours d'absence du travail ou de l'école en raison d'une infection, nombre de jours (en %)	183 (1 %)	Jours (en %)
Taux annuel de jours d'absence du travail ou de l'école en raison d'une infection	3,643	Jours/année-personne
Hospitalisation motivée par une infection, nombre de jours	4	Jours
Taux annuel d'hospitalisations motivées par une infection	0,080	Jours/année-personne

* S'entend d'une bactériémie ou septicémie, méningite bactérienne, ostéomyélite ou arthrite septique, pneumonie bactérienne et d'un abcès viscéral

◆ limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % unilatéral : 0,503

Pendant toute la durée de l'étude, les taux sériques minimaux d'IgG sont restés presque constants, pour les deux schémas thérapeutiques, et supérieurs aux concentrations minimales cibles exigées, soit environ de 5 à 6 g/L. L'étude des paramètres pharmacocinétiques a montré que la concentration minimale d'IgG était d'au moins 6,8 g/L pour les deux intervalles entre les traitements.

À la fin de cette étude, on a effectué une étude de prolongation pour évaluer la tolérabilité de *Panzyga*[®] administré à un débit de perfusion élevé (entre 0,08 mL/kg/min et 0,14 mL/kg/min). On a recruté en tout 21 patients. Aucun d'eux n'a reçu de prémédication avant la perfusion. Le produit a été bien toléré et tous les patients ont participé à l'étude jusqu'à la fin, comme prévu. Des EI reliés au médicament à l'étude ont été observés chez 2 enfants et 2 adultes. Ceux signalés le plus souvent étaient les nausées et les céphalées.

Thérapie de remplacement dans la population pédiatrique : *Panzyga*[®] a été évalué chez 26 sujets pédiatriques (tranche d'âges : 2 à 17 ans). La pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité étaient similaires à celles observées chez les adultes. Aucune exigence particulière en matière de dose n'a été nécessaire pour atteindre les taux sériques visés d'IgG chez les sujets pédiatriques.

Traitement du purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) chez le sujet adulte

On a effectué une étude prospective, multicentrique, non comparative à étiquetage en clair pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de *Panzyga*[®] chez 40 sujets atteints de PTAI chronique chez qui la numération plaquettaire était de $20 \times 10^9/L$ ou moins. Les sujets avaient de 18 à 72 ans (âge moyen : 32 ans); 43 % des sujets étaient des femmes; 57 %, des hommes.

Les sujets ont reçu une dose totale quotidienne de 2 g/kg, soit 2 doses de 1 g/kg administrées par voie intraveineuse durant deux jours consécutifs. Tous, sauf un, ont reçu au moins une (1) perfusion administrée à un débit élevé de 8 mg/kg/minute, en partant d'un débit de 1 mg/kg/minute. Une numération plaquettaire a été effectuée les jours 1 à 8, les jours 15 et 22.

Le premier paramètre de mesure d'efficacité correspondait à une numération plaquettaire d'au moins $50 \times 10^9/L$ sept jours après la première perfusion (sujets répondant au traitement).

Le deuxième paramètre de mesure d'efficacité a englobé la numération plaquettaire maximale, le délai d'obtention d'une numération d'au moins $50 \times 10^9/L$ au cours des sept premiers jours, la durée de la réponse (c.-à- d. le nombre de jours durant lesquels le taux de plaquettes est resté supérieur $50 \times 10^9/L$) et la régression des hémorragies chez les sujets ayant des saignements au point de départ.

Des 36 sujets ayant participé à l'ensemble des études, 29 ont réagi à *Panzyga*[®]; le nombre des plaquettes sanguines a augmenté jusqu'à au moins $50 \times 10^9/L$ au cours des sept jours suivant la première infusion.

La numération maximale moyenne atteinte chez les 36 sujets était de $237 \times 10^9/L$.

Numération plaquettaire maximale (x 10⁹/L)

	Sujets atteints de PTAI (n=36)
Médiane et plage	196,3 (de 8 à 1067)
Moyenne ± écart standard	236,9 ± 205,2

Le délai médian d'obtention d'une réponse plaquettaire de 50 x 10⁹/L était de 2 jours (plage : 1 à 4 jours) après la première infusion. La durée de la réponse plaquettaire a été évaluée chez les 29 sujets ayant répondu au médicament au cours des 7 jours suivant la première infusion. Pour ces sujets, la durée médiane de la réponse plaquettaire était de 14 jours (plage : 1 à 20 jours).

Délai d'obtention et durée de la réponse plaquettaire (sujets répondant au médicament seulement)

	Délai de la réponse plaquettaire (en jours)	Durée de la réponse plaquettaire (en jours)
	Tous les sujets atteints de PTAI (n = 36)	Sujets atteints de PTAI ayant répondu au médicament (n = 29)
Médiane et plage	2 (1 à 4)	14 (1 à 20)
Moyenne ± écart standard	1,8 ± 0,8	12,4 ± 5,8

Chez 18 des 23 sujets (78 %) ayant des saignements au point de départ, les hémorragies ont cessé complètement au bout du 7^e jour.

Évaluation de la gravité du saignement au jour 7 chez les sujets ayant des saignements au point de départ

<u>Nombre de sujets ayant des saignements au point de départ</u>	<u>Gravité au jour 7</u>			
	<u>Aucun saignement</u>	<u>Saignement mineur</u>	<u>Saignement modéré</u>	<u>Données manquantes</u>
Sujets atteints de PTAI (n = 23)	18 (78 %)	2 (9%)	1 (4%)	2 (9 %)

Le taux de réaction obtenu quant au premier paramètre de mesure d'efficacité s'établit à 81 % (95 % d'IC : 64 % à 92 %). Une définition autre de ce paramètre selon laquelle une augmentation du nombre de plaquettes devait être attestée en au moins deux occasions différentes, sans saignements et à au moins sept jours d'intervalle, a permis de relever un taux de réaction se situant à 50 % (95 % d'IC : 32 % à 68 %).

Traitement du syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez l'adulte

L'approbation de l'utilisation de Panzyga® dans le traitement des cas modérés à sévère du SGB chez l'adulte au cours des deux premières semaines suivant le début de la maladie provient d'une revue systématique des essais cliniques apportant des preuves de qualité modérée¹.

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC) chez le sujet adulte

Cette étude prospective de phase III, en double aveugle, randomisée, multicentrique, a inclus globalement 142 patients atteints de PDIC âgés entre 18 et 83 ans (médiane: 59 ans). Parmi ces patients, 59 % étaient des hommes et 41 % étaient des femmes.

Après une période de sevrage au cours de laquelle le médicament actuel (immunoglobulines ou corticostéroïdes) était progressivement réduit jusqu'à ce que l'état de santé du patient se détériore, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:2:1 pour recevoir tout d'abord une dose de charge de 2 g/kg et, ensuite, 0,5 g/kg, 1,0 g/kg ou 2,0 g/kg de Panzyga® pendant 7 perfusions d'entretien en respectant des intervalles de 3 semaines pendant une phase d'évaluation de la dose de 24 semaines. 123 patients ont terminé l'étude jusqu'à la fin.

Le premier paramètre de mesure d'efficacité était la proportion de répondeurs dans le bras Panzyga® 1,0 g/kg à la Semaine 24 par rapport à l'entrée dans l'étude (Semaine 0). Un répondeur était défini comme étant un patient du groupe 1,0 g/kg présentant une diminution d'au moins 1 point au score d'invalidité INCAT ajusté par rapport à l'entrée dans l'étude. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Taux de répondeurs en fonction du score d'invalidité INCAT ajusté

	0,5 g/kg N=34	1,0 g/kg N=69	2,0 g/kg N=36	Total Tous les patients N=139
Score d'invalidité INCAT ajusté				
Nombre (%) de répondeurs	22 (64,71 %)	55 (79,71 %)	33 (91,67 %)	110 (79,14 %)
95 % d'IC	47,9 ; 78,5	68,8 ; 87,5	78,2 ; 97,1	71,6 ; 85,1

Les paramètres de mesure d'efficacité secondaires incluaient : la proportion de répondeurs dans les bras Panzyga® 0,5 g/kg et 2,0 g/kg à la Semaine 24 par rapport à l'entrée dans l'étude, comparativement au bras 1,0 g/kg, selon le score d'invalidité INCAT ajusté, la force de préhension (Martin Vigorimeter), en utilisant la valeur seuil de la différence minimale cliniquement importante (DMCI) publiée précédemment de 8 kPa et les scores I-ROS (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale) utilisant le concept de la DMCI lié aux différents erreurs types (DMCI-ET).

Les résultats des analyses des paramètres de mesure d'efficacité exploratoires viennent étayer de manière cohérente l'analyse principale.

17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études de toxicité chez l'animal

La toxicité aiguë a été évaluée chez des souris et des rats. La tolérance au point d'administration a été évaluée chez des lapins.

Une autre étude préclinique sur Panzyga® visait à évaluer son innocuité en ce qui a trait aux impuretés résultant du procédé de fabrication. Les spécifications des matières premières, les dispositifs de contrôle servant pendant le procédé et les spécifications du produit final permettent de limiter la concentration des impuretés. Un groupe d'études a été mené pour évaluer les effets toxicologiques du TNBP et de l'octoxynol (Triton X-100). À la lumière des résultats de ces études et de l'expérience antérieure des préparations d'IgG d'Octapharma, les concentrations de TNBP et d'octoxynol (Triton X-100) contenus dans le produit final ne posent

aucun problème clinique.

Toxicité d'une dose unique

On a mené deux études, conformément aux pratiques exemplaires de laboratoire, pour évaluer une dose unique de *Panzyga*[®] de 2 000 mg IgG/kg de poids corporel chez des rats et une dose unique allant jusqu'à 10 000 mg IgG/kg par poids corporel chez des souris. Dans ces deux études, on n'a recensé aucun cas de mortalité, aucun signe clinique relié au test ni aucune observation macroscopique.

Toxicité de doses répétitives

Il est impossible d'évaluer la toxicité de doses répétitives d'une préparation d'immunoglobulines humaines chez l'animal en raison de l'induction par des anticorps. Par conséquent, aucune étude sur la toxicité de doses répétitives de *Panzyga*[®] n'a été effectuée.

Toxicité pour la reproduction

En raison de l'induction par les anticorps, aucune étude n'a été menée sur la toxicité pour la reproduction de *Panzyga*[®]. À ce jour, on n'a recensé aucun effet toxique sur le développement de l'embryon ou du fœtus et le système reproducteur pouvant être associé aux préparations d'IgG.

Tolérance au point d'administration

La tolérance au point d'administration a été évaluée au cours de deux études, après l'administration du médicament par voie intraveineuse, intra-artérielle et paraveineuse à des lapins. Les animaux sont restés sous surveillance pendant 72 ou 96 heures, puis ont été sacrifiés pour permettre des examens histologiques aux points d'injection. *Panzyga*[®] a été bien toléré; on n'a observé aucun changement localisé ou généralisé, ni aucun changement histologique appréciable.

Mutagenicité et cancérogénicité

Selon l'expérience clinique, les préparations d'IgG n'ont aucun d'effet mutagène ou tumorigène. Par conséquent, aucune étude sur la mutagenicité et la génotoxicité n'a été effectuée. Comme la métabolisation de *Panzyga*[®] ne provoque aucune dégradation susceptible de causer un cancer, aucune étude de la cancérogénicité n'a été menée.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT****RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT****PANZYGA®
Immunoglobuline intraveineuse (humaine)**

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

Mises en garde et précautions importantes

- Des événements thromboemboliques comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral et une obstruction d'une veine profonde (p. ex. dans un mollet) ou d'un vaisseau sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) peuvent se produire avec l'administration d'immunoglobuline humaine par voie intraveineuse (IgIV).
- Des événements thromboemboliques surviennent plus fréquemment chez les patients qui présentent des facteurs de risque thromboembolique préexistants en lien avec l'administration d'IgIV.
En général, les facteurs de risque thromboembolique comprennent l'obésité, un âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré, la survenue antérieure d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral ou de l'obstruction d'une veine profonde ou autre, de longues périodes d'immobilisations et la prise de certaines hormones (p. ex. la pilule).
- Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Pour quoi *Panzyga*® est-il utilisé ?

1) *Panzyga*® est utilisé pour traiter les adultes et les enfants:

- Qui sont nés atteints d'une immunodéficience primaire (IDP) ou qui développent une immunodéficience secondaire (IDS), et n'ayant pas suffisamment de protéines protectrices (immunoglobulines) dans le sang pour se défendre contre les infections.

2) *Panzyga*® est utilisé pour traiter les adultes :

- Qui n'ont pas suffisamment de plaquettes sanguines et qui présentent un risque hémorragique élevé (purpura thrombopénique immunologique, PTI).
- Qui sont atteints du syndrome de Guillain-Barré (SGB) modéré à sévère.
- Qui souffrent de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC), une maladie chronique caractérisée par une inflammation des nerfs périphériques susceptible d'entraîner une faiblesse musculaire/un engourdissement principalement dans les membres.

Comment *Panzyga*® agit-il ?

Panzyga® est utilisé comme thérapie de remplacement d'anticorps, chez les personnes dont le niveau de ces protéines luttant contre l'infection est faible. En remplaçant ces anticorps cruciaux, *Panzyga*® permet aux personnes d'être davantage en mesure d'éviter les infections et de les combattre.

Le mécanisme d'action de *Panzyga*[®] sur le purpura thrombopénique immunologique n'est pas connu, mais il semblerait qu'il bloque l'élimination des plaquettes. Le mécanisme d'action en cas de SGB et de PDIC n'est pas totalement compris, mais il inclut des effets modulateurs sur le système immunitaire qui aident à améliorer le fonctionnement des muscles et des nerfs.

Quels sont les ingrédients dans *Panzyga*[®]?

Ingrédients médicinaux: Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Ingrédients non médicinaux: glycine, eau pour injection

***Panzyga*[®] est disponible sous les formes posologiques qui suivantes :**

Panzyga[®] est une solution à 100 mg/ml pour perfusion intraveineuse disponible sous différentes formes posologiques:

Dose	IgG en grammes
10 mL	1 g
25 mL	2,5 g
50 mL	5 g
100 mL	10 g
200 mL	20 g
300 mL	30 g

Ne prenez pas *Panzyga*[®] si :

- Vous avez des antécédents de réactions allergiques sévères au traitement d'immunoglobuline/anticorps.
- Vous présentez un déficit sélectif en IgA.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre *Panzyga*[®].

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

- Si vous avez des antécédents de réactions allergiques ou autres aux immunoglobulines ou à l'un des ingrédients.
- Si vous avez des antécédents de cardiopathie, de problèmes circulatoires ou de caillots sanguins.
- Si vous avez des antécédents de migraine.
- Si vous avez des antécédents de néphropathie ou de diabète.
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez.
- Si vous venez de vous faire vacciner.

Autres mises en garde à connaître :

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec *Panzyga*[®]:

- *Panzyga*[®] peut diminuer l'efficacité de certains vaccins viraux comme les vaccins contre la

rougeole, les oreillons et la rubéole. Informez votre médecin de tout traitement récent par Panzyga® afin qu'il prenne les précautions appropriées.

- Panzyga® ne doit pas être mélangé avec d'autres produits.
- La quantité de produit qui pourrait rester dans la tubulure à la fin de la perfusion peut être purgée avec du sérum physiologique à 0,9 % (9 mg/mL) ou une solution de dextrose à 5 % (50 mg/mL).

Comment prendre Panzyga®:

Panzyga® est injecté dans une veine. Il ne doit pas être utilisé s'il est trouble ou s'il fuit. Il doit être chauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation. Éliminez toute solution restante après utilisation. N'utilisez pas le produit après sa date de péremption (imprimée sur le flacon).

Dose habituelle:

Votre médecin déterminera la ou les doses de Panzyga®.

- La dose habituelle de Panzyga® pour les patients atteints d'immunodéficience primaire ou secondaire est de 200 à 800 mg/kg de poids corporel, toutes les 3 à 4 semaines. Les doses peuvent être ajustées dans le temps afin d'obtenir la réponse clinique et les taux d'IgG sériques souhaités.
- La dose habituelle pour les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique est de 1 g/kg de poids corporel pendant 2 jours consécutifs.
- La dose initiale habituelle de Panzyga® chez les patients atteints du syndrome de Guillain-Barré est 2 g/kg de masse corporelle répartie sur une période de 2 à 5 jours consécutifs.
- La dose initiale habituelle de Panzyga® chez les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est 2 g/kg de masse corporelle, de préférence, répartis en 2 doses équivalentes sur une période de 2 jours consécutifs. Pour le traitement d'entretien, la dose habituelle est de 1 à 2 g/kg de masse corporelle administrés à toutes les 3 semaines.

En cas d'exposition à la rougeole, il peut être nécessaire d'ajuster la dose. Veuillez consulter votre médecin ou votre professionnel de la santé si vous avez été exposé à la rougeole.

Surdosage:

Un surdosage peut entraîner une hyperhydratation, notamment chez les patients âgés et chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Si vous croyez avoir pris trop de Panzyga®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée:

En cas d'oubli, la dose doit être administrée aussi vite que possible.

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

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

Les symptômes suivants sont fréquents :

- Maux de tête
- Nausées
- Fièvre
- Inflammation de la peau (dermatite)

Les symptômes suivants sont rares :

- Étourdissements
- Frissons
- Somnolence
- Diminution de la sensation du toucher
- Tremblements
- Anxiété
- Démangeaisons des yeux
- Douleurs d'oreilles
- Accélération du rythme cardiaque
- Augmentation de la pression artérielle
- Toux
- Vomissements
- Douleurs ou inconforts abdominaux
- Diarrhée
- Éruptions cutanées
- Urticaire
- Démangeaisons
- Rougeur de la peau
- Symptômes semblables à la grippe
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Douleurs dans un membre ou dans le cou
- Douleurs thoraciques
- Sensation de froid
- Faiblesse physique
- Fatigue
- Modifications des paramètres de la fonction hépatique (test en laboratoire)
- Chute des globules blancs ou rouges (test en laboratoire)
- Taux anormalement bas de globules blancs spécifiques appelés neutrophiles (diminution du nombre de neutrophiles)

Si un ou plusieurs des symptômes mentionnés ci-dessus se manifestent, s'ils sont graves ou s'ils vous inquiètent, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans de rares cas, le traitement par IgIV peut également entraîner les symptômes suivants ; ils sont rares mais graves :

- Maux de tête sévères accompagnés de nausées, de vomissements, d'une raideur de la nuque, de fièvre et d'une sensibilité à la lumière. Ces symptômes pourraient être les signes d'un gonflement temporaire et réversible, non infectieux, des membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique).

- Douleurs, gonflement, sensation de chaleur, rougeur ou présence d'une grosseur dans les bras ou les jambes, essoufflement inexpliqué, douleur ou gêne thoracique qui empire lors des inspirations profondes, pouls rapide inexpliqué, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps, confusion soudaine ou difficultés à parler. Il pourrait s'agir des signes d'un caillot sanguin.
- Urticaire, gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer, évanouissement, nausées, vomissements. Il pourrait s'agir des signes d'une réaction allergique. Les réactions allergiques sont rares, mais elles peuvent provoquer un choc anaphylactique, même chez des patients qui avaient toléré les traitements précédents.
- Fatigue, faiblesse, étourdissements, mal de tête, urines foncées, jaunisse et/ou pâleur. Il pourrait s'agir des signes d'une anémie hémolytique, une affection qui se traduit par un manque de globules rouges.
- Difficulté respiratoire sévère, douleur thoracique, malaise thoracique, respiration douloureuse apparaissant généralement dans les 1 à 6 heures suivant le traitement. Ceux-ci pourraient être des signes d'une réaction appelée syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI).
- Douleur en bas du dos (douleur lombaire), fatigue, diminution de la quantité d'urine, chez les patients souffrant de problèmes rénaux, cela pourrait être des signes d'insuffisance rénale aiguë.

Le procédé de fabrication de *Panzyga*[®] comporte des étapes spécifiques pour réduire le risque de complications suite à la formation de caillots sanguins. Cependant, les patients présentant des facteurs de risque préexistants devraient s'assurer d'avoir une hydratation adéquate par la prise de fluides et si nécessaire recourir à une vitesse d'administration réduite lors de l'infusion de *Panzyga*[®].

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant la prise de *Panzyga*[®], contactez votre médecin ou votre pharmacien.

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

À conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant 36 mois au maximum. Pendant cette période, le produit peut être conservé à une température de $\geq 25^{\circ}\text{C}$ pendant un maximum de 12 mois. À l'issue de cette période de stockage à $\geq 25^{\circ}\text{C}$, le produit doit être utilisé ou jeté. Il doit être chauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation. Ne pas congeler. Ne pas exposer le médicament au soleil. Éliminez toute solution restante après utilisation. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

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

Pour en savoir davantage au sujet de *Panzyga*[®], vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant <http://www.octapharma.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-438-0488.

Le présent dépliant a été rédigé par Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H

Dernière révision : 19 Mai 2021