

MONOGRAPHIE DU PRODUIT ET RENSEIGNEMENTS SUR LE
MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

PANZYGA[®]

Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse
Solution pour perfusion, 100 mg/mL
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 :
Octapharma72, 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

N° de contrôle de la demande: 229409

Date d'approbation: 22 août 2019

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSE	13
MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ DU PRODUIT	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II – RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES DÉTAILLÉS.....	22
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	24
RENSEIGNEMENTS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT	26

PANZYGA®

Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie intraveineuse	Solution à 10 % pour perfusion	Ne contient aucun ingrédient non médicinal en quantité cliniquement importante. <i>Pour obtenir une liste exhaustive des ingrédients, consulter la partie intitulée PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

Panzyga® (immunoglobuline (humaine) pour perfusion intraveineuse, à 10 %) est une préparation liquide d'immunoglobulines G (IgG) très purifiées issues de grands pools de plasma humain.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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.

Population gériatrique (patients de plus de 65 ans)

Les populations ayant participé aux études cliniques sur *Panzyga*® 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. 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.

Population pédiatrique (de 2 à 15 ans)

Traitement de substitution

Panzyga[®] a fait l'objet d'études chez 25 enfants (plage d'âge : 2 à 15 ans). Les données relatives aux paramètres pharmacocinétiques, à l'efficacité et à l'innocuité étaient comparables à celles obtenues chez des sujets adultes. Aucune dose spéciale n'a été nécessaire pour obtenir les concentrations d'IgG cibles chez les enfants.

Traitement du PTAI

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

CONTRE-INDICATIONS

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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- 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'œstrogènes, 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 intitulée *Mises en garde et précautions – Événements thromboemboliques*)

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.

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'œstrogènes, 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 hyperfibrinogénémié 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 intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : surveillance et tests en laboratoire).

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.[\[1-3\]](#) 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 intitulée EFFETS INDÉSIRABLES).[\[4\]](#) Surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'hémolyse chez les patients traités par des IgIV (consulter la partie intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : surveillance et tests en laboratoire).

Événements neurologiques

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.

Événements rénaux

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients traités par des IgIV, notamment ceux recevant une préparation contenant du sucrose [5] : Panzyga® ne contient pas de sucrose.

Dans la plupart des cas, les facteurs de risque ont été identifiés, notamment des antécédents d'insuffisance rénale, le diabète, l'hypovolémie, l'embonpoint, la prise en concomitance de médicaments néphrotoxiques et un âge supérieur à 65 ans.

Événements respiratoires

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

Hypersensibilité et résistance

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.

Populations particulières

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.

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

Enfants (de 2 à 15 ans) – Les mises en garde et précautions présentées plus haut visent autant les sujets adultes que les enfants.

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. Le nombre de sujets âgés ayant participé aux essais cliniques est limité.

Surveillance et tests en 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 intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

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 triacylglycéroles (triglycérides) à jeun, une hyperfibrinogénémie ou une gammopathie monoclonale [consulter la partie intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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.

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.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques se déroulent dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques ne reflète pas celle observée dans la pratique; elle ne devrait donc pas être comparée à celles observées au cours d'essais cliniques sur d'autres médicaments. Les données relatives aux effets indésirables d'un médicament découlant d'essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables et établir des fréquences approximatives.

Les données relatives à l'innocuité découlent de trois études prospectives. 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.

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).

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	Hémolyse†, anémie, leucopénie	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquente
	----- Méningite aseptique, hypo-esthésie, étourdissements	Rare
Affections oculaires	Prurit oculaire	Rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Mal d'oreilles	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, gêne abdominale	Rares
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Eczéma	Rare
Affections de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique ou raideur	Rare
Affections générales et trouble au point d'administration	Fièvre	Fréquente
	----- Frissons, douleur thoracique, douleur, sensation de froid, fatigue, prurit au point de perfusions	Rares
Examens exploratoires	Élévation du taux d'enzymes hépatiques	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 $< 1/100$).

† cas subclinique

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

Effets indésirables du médicament observés 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. 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.

- *Affections du sang et du système lymphatique* : pancytopénie
- *Affections immunitaires* : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, angio-œdème, œdème facial, réaction allergique, hypersensibilité
- *Troubles métaboliques et nutritionnels* : surcharge hydrique, (pseudo)hyponatrémie
- *Affections psychiatriques* : agitation, confusion, anxiété, nervosité
- *Affections du système nerveux* : coma, perte de conscience, crises d'épilepsie, encéphalopathie (aiguë), accident vasculaire cérébral, ictus, migraine, trouble de la parole, paresthésie, photophobie, tremblements
- *Affections cardiaques* : infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angine de poitrine, bradycardie, palpitations, cyanose
- *Affections vasculaires* : thrombose (veineuse profonde), insuffisance circulatoire périphérique ou collapsus, hypotension, phlébite, pâleur
- *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), insuffisance respiratoire, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, bronchospasme, dyspnée, hypoxie, respiration sifflante
- *Affections gastro-intestinales* : diarrhée
- *Affection hépatobiliaires* : dysfonction hépatique
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, exfoliation de la peau, érythème (multiforme), dermatite (bulleuse), eczéma, urticaire, eczéma érythémateux, alopecie, prurit
- *Affection du système musculosquelettique et du tissu conjonctif* : dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur cervicale, spasmes musculaires
- *Affections rénales et urinaires* : insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique, douleur rénale
- *Affections générales et troubles au point d'administration* : malaise thoracique, bouffées vasomotrices, malaise apparenté à la grippe, sensation de chaleur, œdème, hyperhidrose, malaise, 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
- *Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles* : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Panzyga®

Les effets indésirables observés après la mise en marché seront recensés; on ne dispose d'aucune donnée pour le moment.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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.

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec des aliments sont inconnues.

Interactions médicament-produits à base de plantes

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

Interactions médicament-tests en laboratoire

Consulter la sous-partie Surveillance et tests en laboratoire à la partie MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Points importants sur la posologie

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.

Dose recommandée et adaptation 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 IgIV [6]. *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.

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 consultés. [19]

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.

Dose oubliée

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

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

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, ou de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min) chez celui atteint de PTAI chronique, selon la tolérance au produit. Les recommandations relativement à l'augmentation du débit de perfusion sont les suivantes : 1, 2, 4 et 8 mg/kg/min (0,01, 0,02, 0,04 et 0,08 mL/kg/min) chez les patients atteints d'une IP ou d'une IS et n'ayant suivi aucun traitement; 1, 4, 8 et 12 ou 14 mg/kg/min (0,01, 0,04, 0,08 et 0,12 ou 0,14 mL/kg/min) chez les patients atteints d'un DIP ou d'un DIS et ayant déjà été traités.

Indication	Débit de perfusion initial*	Débit de perfusion maximal de	Débit de perfusion maximal de
------------	-----------------------------	-------------------------------	-------------------------------

	(30 premières minutes)	Panzyga® chez les patients n'ayant jamais été traités* (selon la tolérance au produit)	Panzyga® chez les patients ayant déjà été traités** (selon la tolérance au produit)
DIP ou DIS	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min	12 ou 14 mg/kg/min
Adultes atteints de PTAI chronique	1 mg/kg/min	8 mg/kg/min	

Pour les patients traités par Panzyga® :

* pour la première fois (depuis plus de 8 semaines);

** entre 3 fois (12 mg/kg/min) et 6 fois (14 mg/kg/min) à raison d'une perfusion aux 3 ou 4 semaines.

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.

Produits administrés par voie parentérale

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 médicamenteux. La perfusion doit s'administrer à l'aide d'un cathéter intraveineux à part. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

SURDOSE

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

En cas de surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme 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 mycoplasmatiques 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.[\[7,8\]](#)

Traitement du syndrome de Guillain-Barré

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 les auto-anticorps, l'inhibition de liaison complémentaire et la prévention de la formation complexe d'attaque membranolitique, la modulation ou le blocage des récepteurs Fc sur les macrophages et la suppression des cytokines pathogènes et d'autres molécules immuno-régulatrices.[\[9\]](#)

Paramètres pharmacodynamiques

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.[\[10-12\]](#)

Paramètres pharmacocinétiques

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.

Populations particulières et conditions

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

Population pédiatrique

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

CONSERVATION ET STABILITÉ DU PRODUIT

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.

DIRECTIVES 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.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Panzyga[®] est offert en fiole 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

PARTIE II – RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Désignation commerciale : *Panzyga*[®], immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Désignation chimique : immunoglobuline G (humaine)

Formule moléculaire et masse moléculaire : sans objet

Formule développée : 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.

Innocuité en ce qui a trait à des agents pathogènes

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).

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

<i>Catégorie</i>	<i>Résultat</i>	<i>Unité</i>
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.

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 ($\times 10^9/L$)

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

Le délai médian d'obtention d'une réponse plaquettaire de $50 \times 10^9/L$ 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 \pm écart standard	1,8 \pm 0,8	12,4 \pm 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

Nombre de sujets ayant des saignements au point de départ	Gravité au jour 7			
	Aucun saignement	Saignement mineur	Saignement modéré	Données manquantes
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 modérée.[\[6\]](#)

RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES DÉTAILLÉS

Études pharmacologiques non cliniques

Au cours d'une étude de l'effet en fonction de la dose, l'activité pharmacodynamique de Panzyga® a été évaluée sur *Streptococcus pneumonia* dans un modèle de septicémie chez la souris. Les lots testés se sont avérés efficaces pour protéger les animaux de l'infection et de la mort et l'on a observé un lien important entre la dose et l'effet.

Par ailleurs, des études pharmacologiques sur l'innocuité (effets cardiovasculaires, respiratoires, bronchospastiques, pouvoir thrombogénique) ont été effectuées sur Panzyga®. Dans toutes ces études sur Panzyga®, aucun effet ni aucun résultat important n'été signalé.

À la lumière des données recueillies dans la littérature médicale, on peut s'attendre à ce qu'aucun effet pharmacodynamique ne soit attribuable à la présence d'infimes quantités d'impuretés contenues dans le TNBP et l'octoxynol (Triton X-100), substances qui servent à inactiver les virus enveloppés (traitement par S-D).

Études pharmacocinétiques non cliniques

Les études pharmacocinétiques sur l'utilisation de protéines humaines chez des animaux ne permettent de faire aucune prédiction chez l'être humain. Les protéines exogènes s'éliminent plus rapidement chez l'animal que chez l'être humain. Cependant, une étude pharmacocinétique menée chez des lapins sur deux lots de Panzyga® a permis d'obtenir des taux de récupération *in vivo* se situant entre 85,6 et 95,3 %.

En ce qui concerne les infimes quantités d'impuretés, on sait que la demi-vie du TNBP est très courte, soit environ 20 minutes. Le TNBP est en grande partie excrété dans l'urine; seules de très petites quantités sont excrétées dans les fèces. L'octoxynol (Triton X-100) (1 500 µg/kg de poids corporel) n'est décelable ni dans le plasma, ni dans l'urine, ni dans les fèces. Les études de l'absorption et du métabolisme menées chez des rats et des chiens montrent que 90 % des éthoxylates d'alkylphénol, comme Triton X-100, sont éliminés au bout de 72 heures.

Études pharmacocinétiques chez l'être humain

Panzyga[®] n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique officielle chez des patients atteints de PTAI.

Des études pharmacocinétiques menées chez des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) montrent que *Panzyga*[®] est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation après la perfusion intraveineuse. *Panzyga*[®], comme toute autre préparation d'IgG, se distribue rapidement dans le plasma et les liquides extravasculaires. Après 3 à 5 jours environ, un état d'équilibre est atteint entre les compartiments intravasculaires et extravasculaires. La demi-vie plasmatique de *Panzyga*[®] est en moyenne de 26 à 39 jours chez les patients atteints de PTAI. Cependant, elle peut varier d'un patient à l'autre. [\[13-15\]](#)

Études pharmacodynamiques chez l'être humain

Le mode d'action des préparations d'IgIV dans le traitement des maladies auto-immunes n'est pas élucidé. Cependant, plusieurs mécanismes ont été proposés. [\[16-18\]](#)

TOXICOLOGIE

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.

RÉFÉRENCES

1. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion*. 1986;26(5):410-2.
2. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood*. 1993;82(12):3789.
3. Wilson JR, Bhoopalam H, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve*. 1997;20(9):1142-5.
4. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *JAutoimmun*. 1999;13(1):129-35.
5. Shah S, Vervan M. Use of i.v. immune globulin and occurrence of associated acute renal failure and thrombosis. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2005;62(7):720-5.
6. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;9:CD002063.
7. Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*. 2000;37(3):261-6.
8. Lazarus AH, Freedman J, Semple JW. Intravenous immunoglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): mechanisms of action. *TransfusSci*. 1998;19(3):289-94.
9. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(19):2367-75.
10. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEnglJMed*. 1988;319(14):902-7.

11. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *AnnInternMed*. 1984;101(4):435-9.
12. Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *ClinExpImmunol*. 1979;36(2):237-43.
13. Morell A, Schurch B, Ryser D, Hofer F, Skvaril F, Barandun S. In vivo behaviour of gamma globulin preparations. *Vox Sang*. 1980;38(5):272-83.
14. Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2006;26(6):813-27.
15. Teschner W, Butterweck HA, Auer W, Muchitsch EM, Weber A, Liu SL, et al. A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by a state-of-the-art process. *Vox Sang*. 2007;92(1):42-55.
16. Bayary J, Dasgupta S, Misra N, Ephrem A, Van Huyen JP, Delignat S, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *IntImmunopharmacol*. 2006;6(4):528-34.
17. Chapel H. Intravenous immunoglobulin therapy. *QJM*. 1996;89(9):641-3.
18. Schiff RI. Intravenous gammaglobulin, 2: Pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *PediatrAllergy Immunol*. 1994;5(3):127-56.
19. Tunis MC, Salvadori MI, Dubey V, Baclic O. Updated NACI recommendations for measles post-exposure prophylaxis, *CCDR* 2018; volume 44-9

**VEUILLEZ LIRE CETTE NOTICE POUR GARANTIR L'EFFICACITÉ ET
L'INNOCUITÉ DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT

PANZYGA®

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre *Panzyga*® puis à chaque renouvellement. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit donc pas tous les renseignements sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouvelles informations concernant *Panzyga*®

Mises en garde et précautions sérieuses

- 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.

Dans quels cas utiliser *Panzyga*®?

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.

Comment agit *Panzyga*®?

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 PTAI et de SGB n'est pas totalement compris, mais il inclut des effets modulateurs sur le système immunitaire.

Que contient *Panzyga*[®]?

Ingrédient médicamenteux: Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

Ingrédients non médicamenteux: glycine, eau pour injection

***Panzyga*[®] est disponible sous différentes formes posologiques:**

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 pas utiliser *Panzyga*[®] si:

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

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation convenable, communiquez avec un professionnel de la santé avant de prendre *Panzyga*[®]. Signalez-lui vos éventuels problèmes de santé, y compris:

- 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.

Si vous prenez des médicaments y compris des produits médicamenteux, des vitamines, des

minéraux, des suppléments naturels ou des produits de médecines douces, dites-le à votre médecin.

Ce qui suit peut interagir 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 utiliser *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.

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.

Surdose :

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

Si vous pensez avoir pris trop de <i>Panzyga</i> [®] , communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires éventuels liés à la prise de *Panzyga*[®]?

Cette liste d'effets secondaires éventuels pendant la prise de *Panzyga*[®] n'est pas exhaustive. Si vous remarquez des effets secondaires non listés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les symptômes suivants sont fréquents :

- Maux de tête
- Nausées
- Fièvre

Les symptômes suivants sont rares :

- Étourdissements
- Frissons
- Démangeaisons des yeux
- Douleurs d'oreilles
- Accélération du rythme cardiaque
- Augmentation de la pression artérielle
- Toux
- Vomissements
- Douleurs ou inconforts abdominaux
- Éruptions cutanées
- Douleurs articulaires ou musculaires
- 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)

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.

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.

Si vous remarquez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas listé ici ou qui s'aggrave au point d'interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

En signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada, vous contribuez à améliorer l'innocuité des médicaments des Canadiens. Votre déclaration peut contribuer à identifier de nouveaux effets secondaires et à modifier les informations sur la sécurité du médicament.

3 possibilités pour effectuer votre déclaration :

- En ligne à l'adresse **MedEffect**; <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration d'effets secondaires chez les patients et en l'envoyant par :
 - Télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - La poste au: Programme Canada Vigilance
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa (ON)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration d'effets secondaires chez les patients sont disponibles à l'adresse **MedEffect** à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur le traitement de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation:

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 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ pendant un maximum de 12 mois. À l'issue de cette période de stockage à $\leq 25^{\circ}\text{C}$, 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.

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

Si vous souhaitez davantage d'informations sur *Panzyga*®:

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale préparée à l'attention des professionnels de la santé et incluant les présentes informations sur la médication du patient en vous rendant sur le site Web de **Santé Canada** ; le site Web du fabricant <http://www.octapharma.ca> ; ou

en appelant le 1-888-438-0488.

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: