

MENTIONS LEGALES

XEMBIFY 200 MG/ML, SOLUTION INJECTABLE SOUS-CUTANEE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XEMBIFY 200 mg/mL, solution injectable sous-cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgSC)

Immunoglobuline humaine normale 200 mg

Pour un mL de solution

(pureté : au moins 98 % d'immunoglobulines de type G [IgG])

Chaque flacon de 5 mL contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 10 mL contient : 2 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 20 mL contient : 4 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 50 mL contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approximatives) :

IgG1 62 %

IgG2 30 %

IgG3 4,3 %

IgG4 3,2 %

La teneur maximale en IgA est de 160 microgrammes/mL.

Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable sous-cutanée.

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle ou marron clair.

XEMBIFY a une osmolalité approximative comprise entre 280 et 404 mOsmol/kg et un pH compris entre 4,1 et 4,8.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) atteints :

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : MARS 2026
DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : MARS 2026

REF 2603-v.1_ML XEMBIFY

- d'un déficit immunitaire primitif (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4) ;
- d'une hypogammaglobulinémie avec infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez lesquels l'antibioprophylaxie a échoué ou est contre-indiquée ;
- d'une hypogammaglobulinémie avec infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM) ;
- d'une hypogammaglobulinémie chez des patients en pré- et post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH allogénique).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

Traitement substitutif

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.

En traitement substitutif, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie doit permettre l'obtention d'un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/L et être dans l'intervalle de référence des taux d'IgG sériques pour la tranche d'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1 à 2,5 mL/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être fractionnée sur plusieurs jours, avec une dose maximale quotidienne de 0,1 à 0,15 g/kg de poids corporel.

Après avoir atteint des taux d'IgG stables, des doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers (environ une fois par semaine) de façon à atteindre une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel. Chaque dose unique peut nécessiter d'être injectée sur différents sites anatomiques.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour réduire le taux d'infections, il peut être nécessaire d'augmenter la dose et de cibler des taux résiduels plus élevés.

Personnes âgées

La dose étant déterminée en fonction du poids corporel et ajustée à la réponse clinique dans les pathologies susmentionnées, la dose utilisée chez les patients âgés n'est pas différente de celle utilisée chez les patients âgés de 18 à 65 ans.

Dans les études cliniques, XEMBIFY a été évalué chez 5 patients atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour atteindre les taux d'IgG sériques cible.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et adolescents (de 0 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes, puisque pour chaque indication, la posologie est déterminée en fonction du poids corporel et ajustée à la réponse clinique dans les indications de traitement substitutif.

XEMBIFY a été évalué chez 43 sujets pédiatriques atteints de DIP âgés de 2 à 16 ans (inclus), parmi lesquels 28 patients étaient âgés de 12 ans ou moins. Dans la population pédiatrique, aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour atteindre les taux d'IgG sériques cible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

La perfusion sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être initiée et surveillée par un professionnel de santé expérimenté dans l'accompagnement des patients traités à domicile. Des pompes à perfusion adaptées à l'administration sous-cutanée des immunoglobulines peuvent être utilisées. Le patient ou un aidant doivent être formés à l'utilisation d'une pompe à perfusion, aux techniques de perfusion, à la tenue d'un carnet de suivi du traitement, à la reconnaissance et à la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables sévères.

XEMBIFY peut être injecté dans des sites tels que l'abdomen, la cuisse, le bras et la face latérale de la hanche.

Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins individuels de chaque patient. Le débit et le volume de perfusion par site sont ajustés selon la tolérance du produit par le patient.

Il est recommandé d'utiliser un débit de perfusion initial de 10 mL/h/site. Si la tolérance est bonne (voir rubrique 4.4), le débit peut être augmenté à des intervalles d'au moins 10 minutes jusqu'à un maximum de 20 mL/h/site chez les patients pédiatriques et jusqu'à un maximum de 25 mL/h/site de perfusion chez les adultes pour les deux premières perfusions.

Si la tolérance est bonne (voir rubrique 4.4) pendant deux perfusions, le débit de perfusion peut être augmenté progressivement à 35 mL/h/site.

Plusieurs pompes peuvent être utilisées simultanément. La quantité de produit perfusé dans un site donné est variable. Chez les nourrissons et les enfants, les sites de perfusion peuvent être changés tous les 5 à 15 mL. Chez les adultes, les volumes de plus de 30 mL peuvent être fractionnés en fonction des préférences du patient. Le nombre de sites de perfusion n'est pas limité. Les sites de perfusion doivent être espacés d'au moins 5 cm. Une rotation des sites de perfusion est nécessaire et les proéminences osseuses doivent être évitées.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4). XEMBIFY ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou intramusculaire.

Patients ayant eu une réaction anaphylactique ou réaction systémique sévère à l'administration d'une immunoglobuline humaine.

Patients présentant un déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA et antécédent d'hypersensibilité à un traitement par immunoglobulines humaines.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

L'administration accidentelle de XEMBIFY dans un vaisseau sanguin peut provoquer un choc.

Le débit de perfusion recommandé indiqué dans la rubrique 4.2 doit être strictement respecté. Les patients doivent être étroitement suivis et surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin que d'éventuels signes d'intolérance puissent être détectés.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou si un long délai s'est écoulé depuis la précédente perfusion.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées :

- en commençant par injecter le produit lentement (ne pas dépasser 25 mL/h/site) ;
- en s'assurant que les patients soient étroitement surveillés à la recherche de tout symptômes pendant toute la durée de perfusion. En particulier, chez les patients naïfs de traitement par immunoglobuline humaine normale, lors d'un changement d'immunoglobulines humaines ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion, ces patients doivent être surveillés pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de perfusion afin que d'éventuels effets indésirables puissent être détectés.

Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

En cas d'effet indésirable, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement nécessaire dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable. Les réactions de type allergique ou anaphylactique imposent l'arrêt immédiat de la perfusion.

En cas de choc, un traitement médical standard du choc doit être instauré.

Hypersensibilité

Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients présentant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par XEMBIFY uniquement sous étroite surveillance médicale.

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur par l'immunoglobuline humaine normale.

Évènements thromboemboliques

Des évènements thromboemboliques artériels et veineux, incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation des immunoglobulines. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant de recevoir des immunoglobulines. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'évènements thrombotiques (tels que : utilisation d'œstrogènes, âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients présentant une thrombophilie acquise ou héréditaire, patients immobilisés durant des périodes prolongées, patients sévèrement hypovolémiques, patients atteints de maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine).

Il convient d'informer les patients sur les premiers symptômes des évènements thromboemboliques, notamment la difficulté respiratoire, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques focaux et douleur thoracique, et de leur conseiller de contacter leur médecin dès l'apparition de ces symptômes.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par immunoglobulines par voie sous-cutanée; le syndrome apparaît généralement plusieurs heures à 2 jours après le traitement. Le SMA pourrait toucher davantage les femmes que les hommes. Le SMA se caractérise par les signes et symptômes suivants : céphalée sévère, raideur de la nuque, endormissement, fièvre, photophobie, nausée et vomissement. Un examen neurologique approfondi, incluant des analyses du liquide cébrospinal (LCS) et visant à exclure les autres causes de méningite, doit être effectué chez les patients présentant des signes et symptômes de SMA. Chez les patients présentant des signes et symptômes du SMA, un examen neurologique approfondi, incluant une analyse du LCR doit être réalisé afin d'exclure d'autres causes de méningites. L'interruption du traitement par immunoglobulines peut entraîner la rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.

Les patients doivent être informés des premiers symptômes du SMA. Le SMA peut survenir plus fréquemment lors de traitements à doses élevées et/ou lorsque le débit de perfusion est élevé.

Dysfonction/insuffisance rénale

Des cas d'effets indésirables rénaux sévères ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par immunoglobulines, notamment avec les médicaments contenant du saccharose (XEMBIFY ne contient pas de saccharose). Ces effets incluent : insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale et néphrose osmotique. Les facteurs favorisant la survenue de complications rénales incluent, sans toutefois s'y limiter : insuffisance rénale préexistante, diabète sucré, hypovolémie, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, âge de plus de 65 ans, sepsis, hyperviscosité et paraprotéïnémie.

Une surveillance est également indispensable chez les patients présentant une insuffisance rénale, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante ou de risque d'insuffisance rénale aiguë.

Interférence avec les tests sérologiques

Après une perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du taux de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut entraîner des résultats faussement positifs lors des dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'allo-anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TAD, test de Coombs direct). Une hémolyse peut se produire à doses élevées ou chez les patients de groupe sanguin non O. Une surveillance est donc recommandée.

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que le virus de l'hépatite A (VHA) non enveloppé. Les mesures prises peuvent présenter un intérêt limité contre les virus non enveloppés tels que le parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante, aucun cas de transmission du virus de l'hépatite A ou du parvovirus B19 par les immunoglobulines n'ayant été rapporté. Il est probable que les anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale.

Il est fortement recommandé que chaque fois que XEMBIFY est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées sont valables pour la population adulte et la population pédiatrique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobulines peut entraver, pendant une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit être respecté avant une vaccination constitué de vaccins à virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution de l'efficacité peut persister jusqu'à 1 an.

Par conséquent, le taux d'anticorps doit être contrôlé chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Population pédiatrique

Les interactions mentionnées sont valables pour la population adulte et la population pédiatrique.

Personnes âgées

Les interactions mentionnées sont valables pour les personnes âgées.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Les préparations d'immunoglobulines traversent le placenta, particulièrement pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse ni sur le fœtus et le nouveau-né.

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent contribuer à la protection des nouveau-nés contre les agents pathogènes qui pénètrent dans l'organisme par les muqueuses.

Fertilité

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

XEMBIFY a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, par exemple la survenue de sensation vertigineuse (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables de type frissons, céphalée, sensation vertigineuse, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, pression artérielle basse et douleur dans la partie inférieure du dos peuvent survenir occasionnellement.

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

Les réactions locales observées aux sites de perfusion telles que gonflement, douleur, rougeur, induration, chaleur locale, démangeaison, contusion et rash, peuvent fréquemment survenir.

Pour les informations de sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de XEMBIFY administré par voie sous-cutanée a été évaluée dans le cadre de deux études prospectives de phase 3, multicentriques, en ouvert, non contrôlées chez 110 patients des deux sexes, âgés de 2 à 72 ans, atteints d'un déficit immunitaire primitif (DIP) et ayant déjà été traités par des IgIV et/ou IgSC. Quarante-neuf (49) patients ont été inclus dans l'étude nord-américaine et 61 dans l'étude européenne.

Sur l'ensemble des deux études, huit patients ont arrêté le traitement par XEMBIFY en raison d'effets indésirables, qui étaient tous d'intensité légère ou modérée, à l'exception d'un cas d'insuffisance aortique due à une anomalie congénitale.

Le tableau ci-dessous utilise la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité (tous non graves).

Fréquence des effets indésirables (EI) observés avec XEMBIFY chez au moins 1 % des patients et par perfusion dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient ^a (N = 110 patients)	Fréquence par perfusion ^b (N = 4 098 perfusions)
Infections et infestations	Rhinite	3 (2,7 %) fréquent	4 (0,0010) peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	4 (3,6 %) fréquent	4 (0,0010) peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	3 (2,7 %) fréquent	3 (0,0007) rare
	Nausée	2 (1,8 %) fréquent	2 (0,0005) rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Papule	2 (1,8 %) fréquent	2 (0,0005) rare
	Prurit	2 (1,8 %) fréquent	2 (0,0005) rare
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	3 (2,7 %) fréquent	3 (0,0007) rare
	Dorsalgie	3 (2,7 %) fréquent	3 (0,0007) rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction locale au site de perfusion	35 (31,8 %) très fréquent	125 (0,0305) fréquent
	Fièvre	2 (1,8 %) fréquent	4 (0,0010) peu fréquent
Investigations	Immunoglobulines G sanguines diminuées	2 (1,8 %) fréquent	2 (0,0005) rare

^a La fréquence par patient est calculé en divisant le nombre de patients présentant des effets indésirables autres que des infections pour lesquels un lien de causalité avec XEMBIFY était au minimum possible par le nombre total de patients.

^b La fréquence par perfusion est calculé en divisant le nombre de perfusions associées à des effets indésirables autres que des infections pour lesquels un lien de causalité avec XEMBIFY était au minimum possible par le nombre total de perfusions.

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés et notifiés depuis la mise sur le marché de XEMBIFY : réaction locale au site de perfusion telle qu'érythème et gonflement, dyspnée, fatigue, douleur, nausée et céphalée. Il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence de ces effets de manière fiable.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique devraient être identiques à celles observées chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales pour administration extravasculaire, code ATC : J06BA01

Mécanisme d'action

XEMBIFY apporte des anticorps de type immunoglobulines G (IgG) capables d'opsoniser et de neutraliser un large spectre d'agents bactériens, viraux, parasitaires et mycoplasmaïques ainsi que leurs toxines. Le rôle de ces anticorps et le mécanisme d'action de XEMBIFY n'ont pas été entièrement élucidés.

Effets pharmacodynamiques

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement de l'immunoglobuline G (IgG) avec un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. Elle est généralement préparée à partir de pools de plasmas provenant d'un minimum de 1 000 donneurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobuline G est étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses adéquates de ce médicament permettent de restaurer des taux d'IgG anormalement bas à des taux situés dans la plage normale.

Efficacité clinique dans l'indication de DIP

Dans l'étude européenne, un total de 61 patients atteints de DIP âgés de 2 à 69 ans ont été traités par XEMBIFY pendant une période allant jusqu'à 52 semaines. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 125,5 mg/kg de poids corporel. Le maintien de taux résiduels d'IgG à une concentration moyenne de 947,64 mg/dL a ainsi été atteint pendant la période de traitement. Au total, les patients ont reçu 3 045 perfusions hebdomadaires de XEMBIFY. Le taux annuel d'infections bactériennes graves était de 0,017 par patient-année (borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,036), reflétant le cas d'un patient présentant une pneumonie traité en ambulatoire par des antibiotiques oraux, avec résolution en 4 jours.

Dans l'étude nord-américaine, un total de 49 patients atteints de DIP âgés de 2 à 72 ans ont été traités par XEMBIFY pendant une période allant jusqu'à 24 semaines. La dose moyenne administrée chaque semaine était de 178,9 mg/kg de poids corporel. Le maintien de taux résiduels d'IgG à une concentration moyenne de 1 244,84 mg/dL a ainsi été atteint pendant la période de traitement. Au total, les patients ont reçu 1 053 perfusions hebdomadaires de XEMBIFY. Le taux annuel d'infections bactériennes graves sous traitement par XEMBIFY était de 0,049 par patient-année (borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,110), reflétant le cas d'un patient avec sepsis consécutif à une morsure de chat.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XEMBIFY ont été établies dans la population pédiatrique. XEMBIFY a été évalué chez 28 enfants atteints de DIP âgés de 2 à 12 ans (inclus) et 15 adolescents âgés de plus de 12 ans à moins de 17 ans. Aucune différence dans la pharmacocinétique et dans les profils d'efficacité et de sécurité n'a été observée par rapport aux patients adultes. Dans la population pédiatrique, aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour atteindre les taux d'IgG sériques cibles. Aucune différence n'a été observée en terme de propriétés pharmacodynamiques entre les populations adultes et pédiatriques de patients atteints de DIP.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec XEMBIFY dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'indication de déficit immunitaire primitif pour les nouveau-nés prématurés et/ou à terme (0 à 27 jours) et pour les nourrissons et les tout-petits (28 jours à 23 mois) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Personnes âgées

Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et les patients atteints de DIP âgés de 18 à 65 ans. Dans les études cliniques, XEMBIFY a été évalué chez 5 patients atteints de DIP âgés de plus de 65 ans.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration de XEMBIFY par voie sous-cutanée, les pics plasmatiques sont atteints en trois jours environ.

Distribution

Administration hebdomadaire

Au cours d'une étude clinique de XEMBIFY (n = 61) menée en Europe, les patients ont obtenu des taux résiduels d'IgG (médiane : 909,10 mg/dL) ayant persisté pendant une période de 52 semaines après avoir reçu des doses hebdomadaires médianes de 113,0 mg/kg de poids corporel. Les données issues de l'étude clinique de XEMBIFY montrent que les taux sériques résiduels d'IgG peuvent être maintenus à des posologies de 400 mg à 848 mg/kg de poids corporel/4 semaines.

Synthèse des taux résiduels des IgG totales à l'état d'équilibre lors des phases de traitement antérieur et de traitement SC (population IgG)

	Taux résiduel lors de la phase de traitement antérieur (mg/dL)	Taux résiduel lors de la phase de traitement SC (mg/dL)	
Statistique	Taux résiduel moyen^a	Taux résiduel moyen^b	Rapport du taux résiduel moyen traitement SC/traitement antérieur
n	59	59	59

	Taux résiduel lors de la phase de traitement antérieur (mg/dL)	Taux résiduel lors de la phase de traitement SC (mg/dL)	
Statistique	Taux résiduel moyen ^a	Taux résiduel moyen ^b	Rapport du taux résiduel moyen traitement SC/traitement antérieur
Moyenne ± E T	891,37 ± 165,943	947,64 ± 150,262	1,078 ± 0,1425
CV%	18,6	15,9	13,22
Médiane	874,00	909,10	1,050
Min, max	516,5 ; 1 255,0	629,2 ; 1 340,8	0,83 ; 1,54
Moyenne géométrique	875,96	936,48	1,069

^a Le taux résiduel moyen de la phase de traitement antérieur est calculé comme la moyenne des taux résiduels pendant le traitement substitutif antérieur par une IgG commercialisée.

^b Le taux résiduel moyen de la phase de traitement sous-cutané (SC) (sous XEMBIFY) est calculé comme la moyenne des taux résiduels lors des visites SC17, SC18, SC20, SC24, SC28, SC32, SC36, SC40, SC44, SC48, SC52 et SC53.

La pharmacocinétique de XEMBIFY a été évaluée lors d'une étude de phase III d'efficacité et de sécurité chez 27 patients adultes atteints d'un DIP. Les résultats pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques des IgG totales sériques pour XEMBIFY (population PK)

Statistique	Paramètres pharmacocinétiques		
	ASC _{0-7 jours} (h*mg/dL)	C _{max} (mg/dL)	T _{max} (h)
n	27	27	27
Moyenne (ET)	177 445,7 (31 081,89)	1 126,6 (190,11)	50,78 (44,596)
CV%	18	17	87,8
Médiane	172 369,0	1 080,0	68,80
Min, max	132 728 ; 250 410	828 ; 1 610	0,0 ; 166,8
Moyenne géométrique	175 002,1	1 112,2	
IC à 90 % de la moyenne géométrique	165 652,5 ; 184 879,5	1 055,1 ; 1 172,4	

CV = coefficient de variation ; ET = écart-type ; IC = intervalle de confiance

Administration hebdomadaire, bimensuelle ou plus fréquente (2 à 7 fois par semaine)

La pharmacocinétique (PK) de l'administration de XEMBIFY à une fréquence au moins bimensuelle a été caractérisée à l'aide de techniques de simulation et de modélisation pharmacocinétiques par approche de population. Les données des taux sériques des IgG consistaient en 1 841 échantillons provenant de 95 patients adultes et pédiatriques atteints de DIP. La modélisation et la simulation PK ont permis de prédire que comparativement à l'administration hebdomadaire, l'administration bimensuelle de XEMBIFY à une dose double de la dose hebdomadaire entraîne un chevauchement des expositions aux IgG pendant toute la durée d'un intervalle de deux semaines. En outre, une modélisation et une

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : MARS 2026

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : MARS 2026

REF 2603-v.1_ML XEMBIFY

simulation PK ont permis de prédire que pour la même dose totale hebdomadaire, XEMBIFY perfusé 2 à 7 fois par semaine (administration fréquente) entraîne également un chevauchement des expositions aux IgG pendant toute la durée de l'intervalle thérapeutique.

Élimination

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

Population pédiatrique

Il n'existe aucune différence théorique ou observée de l'action des immunoglobulines chez les enfants par rapport aux adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des composants normaux du corps humain. Les données non cliniques issues des études de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycine (E640), polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Une fois le flacon ouvert, il est recommandé d'utiliser la solution immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

- A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
 - XEMBIFY peut être conservé à des températures ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximum de 6 mois à tout moment avant la date de péremption.
 - Le jour de sortie du médicament du réfrigérateur, inscrire dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte dans « Date d'élimination » soit la date correspondant à 6 mois à compter de ce jour, soit la date de péremption imprimée sur le rabat de la boîte, selon la date la plus proche.
 - Si le médicament est conservé à température ambiante, ne pas remettre le médicament au réfrigérateur. Utiliser le médicament avant la « Date d'élimination » ou l'éliminer.
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Administrer dès que possible après le transfert de XEMBIFY du flacon dans une seringue.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre transparent contenant 5, 10, 20 ou 50 mL de solution et muni d'un bouchon en chlorobutyle, d'un opercule en aluminium, d'une capsule en plastique et d'un manchon d'inviolabilité rétractable garantissant l'intégrité du produit.

Présentations :

1 ou 10 flacons contenant 1 g d'immunoglobuline humaine normale dans 5 mL solution pour injection sous-cutanée

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : MARS 2026
DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : MARS 2026

REF 2603-v.1_ML XEMBIFY

1,10 ou 20 flacons contenant 2 g d'immunoglobuline humaine normale dans 10 mL solution pour injection sous-cutanée.

1 ou 20 flacons contenant 4 g d'immunoglobuline humaine normale dans 20 mL solution pour injection sous-cutanée.

1 ou 10 flacons contenant 10 g d'immunoglobuline humaine normale dans 50 mL solution pour injection sous-cutanée.

Chaque boîte contient 1,10 ou 20 flacons de XEMBIFY et une notice.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le médicament doit être amené à température ambiante ou corporelle (20 °C à 37 °C) avant utilisation.

Ne pas agiter.

Inspecter visuellement le médicament avant administration. Les solutions présentant une couleur anormale, ayant un aspect trouble ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions d'utilisation

Uniquement en perfusion sous-cutanée.

Avant utilisation, laisser la solution atteindre la température ambiante ou corporelle (20 °C à 37 °C).

Ne pas agiter.

Suivre les étapes ci-dessous et respecter les mesures d'asepsie pour administrer XEMBIFY.

1. Inspecter les flacons : vérifier la limpidité, la couleur et la date de péremption.

2. Préparer la perfusion

Rassembler le matériel : flacon(s) de XEMBIFY, accessoires, collecteur d'aiguilles, carnet de suivi du traitement et pompe à perfusion.

Préparer un plan de travail propre.

Se laver les mains.

3. Retirer la capsule de protection du flacon pour mettre à nu la partie centrale du bouchon.

4. Nettoyer le bouchon à l'alcool et laisser sécher.

5. À l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, préparer le prélèvement de XEMBIFY en injectant de l'air dans le flacon d'un volume équivalent au volume de XEMBIFY à prélever. Puis prélever le volume de XEMBIFY souhaité. Si plusieurs flacons sont nécessaires pour que la dose cible soit atteinte, répéter cette étape. (Figure 1)



Figure 1

6. Utiliser XEMBIFY dès que possible afin d'éviter la formation de particules éventuelles provenant des seringues en silicone.

7. Suivre les instructions du fabricant pour la préparation de la pompe et de la tubulure pour perfusion. Veiller à purger la tubulure pour perfusion afin d'éliminer tout l'air contenu dans la tubulure ou l'aiguille ; pour cela, remplir la tubulure/l'aiguille avec la solution de XEMBIFY.

8. Sélectionner le nombre et l'emplacement des sites de perfusion. Effectuer une rotation des sites à chaque administration. (Figure 2)

Perfuser XEMBIFY dans l'abdomen, la cuisse, le bras, les côtés, arrières et/ou face latérale de la hanche.

Eviter les zones osseuses, les cicatrices, les zones inflammatoires ou infectées ou les vaisseaux sanguins.

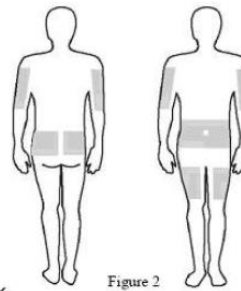


Figure 2

9. Nettoyer le ou les site(s) d'injection à l'aide d'une solution antiseptique en effectuant un mouvement circulaire à partir du centre vers l'extérieur. Les sites doivent être propres, secs, et distants d'au moins 5 cm. (Figure 3)

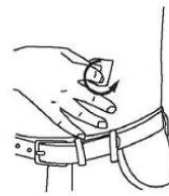


Figure 3

10. Saisir la peau entre deux doigts (pincer au moins 2,5 cm de peau) et introduire l'aiguille dans le tissu sous-cutané avec un angle de 90 degrés. (Figure 4)



Figure 4

11. Après avoir introduit chaque aiguille, s'assurer qu'aucune aiguille n'a pénétré accidentellement dans un vaisseau sanguin. Fixer une seringue stérile à l'extrémité de la tubulure pour perfusion purgée et tirer sur le piston. En cas de reflux de sang visible, retirer et éliminer l'aiguille et la tubulure pour perfusion. (Figure 5)



Figure 5

12. Recommencer les étapes de purge et d'introduction d'une aiguille en utilisant une aiguille et une tubulure pour perfusion neuves et en changeant le site d'administration. Maintenir l'aiguille en place par la pose d'une compresse stérile ou d'un pansement transparent sur le site.

13. Pour les deux premières perfusions, le débit commencera à 10 mL par heure par site. Si les perfusions sont bien tolérées et que vous ne présentez pas d'effets secondaires (voir rubrique 4.4), le débit peut être augmenté toutes les 10 minutes jusqu'à un maximum de 20 mL par heure par site de perfusion chez les enfants et les adolescents et de 25 mL par heure par site de perfusion chez les adultes. Si les deux perfusions sont bien tolérées, le débit peut être augmenté progressivement à 35 mL par heure par site de perfusion.

Pour tous les patients, quel que soit l'âge, vérifier que les sites de perfusion sont distants d'au moins 5 cm. Le nombre de sites de perfusion est laissé à l'appréciation du professionnel de santé. Chez les adultes, les volumes de plus de 30 mL peuvent être fractionnés en fonction des préférences du patient. Le nombre de sites de perfusion n'est pas limité.

Le volume total nécessaire pour une dose spécifique de XEMBIFY sera moins important chez les enfants que chez les adultes (posologie en fonction du poids du patient [mg/kg]). Chez les enfants, le

professionnel de santé peut choisir entre un volume plus faible par site ou un nombre moins important de sites de perfusion pour atteindre la dose totale cible, en fonction des besoins de l'enfant.

Pour déterminer le nombre de sites de perfusion à utiliser, diviser le volume total de la dose de XEMBIFY par le volume souhaité (mL/site).

14. Noter les informations concernant la perfusion (telles que le numéro de lot, la date de péremption, la dose, la date, l'heure, le ou les sites de perfusion, les effets indésirables) dans un carnet de suivi du traitement ou un journal de perfusion du patient.

15. Eliminer les aiguilles et tubulures pour perfusion dans un collecteur approprié. Suivre les instructions du fabricant pour le stockage de la pompe à perfusion.

16. Eliminer le ou les flacons entamés.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

INSTITUTO GRIFOLS, S.A.

C/CAN GUASCH, 2

POLIGONO INDUSTRIAL LEVANTE

08150 PARETS DEL VALLÈS

BARCELONE

ESPAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 440 7 4 : 5 mL en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 302 440 8 1 : 10 mL en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 302 440 9 8 : 20 mL en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 302 441 0 4 : 50 mL en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 303 217 9 9 : 5 mL en flacon (verre), boîte de 10 flacons
- 34009 303 218 0 5 : 10 mL en flacon (verre), boîte de 10 flacons
- 34009 303 218 1 2 : 10 mL en flacon (verre), boîte de 20 flacons
- 34009 303 218 3 6 : 20 mL en flacon (verre), boîte de 20 flacons
- 34009 303 218 4 3 : 50 mL en flacon (verre), boîte de 10 flacons

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

17/12/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

19/03/2026

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : MARS 2026

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : MARS 2026

REF 2603-v.1_ML XEMBIFY

Liste I. Agréé aux collectivités.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.

Inscrit sur la liste de rétrocession.

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. Prix HT : 5 mL : 65,250 € - 10mL : 130,500 € - 20 mL : 261,000 € - 50mL : 652,500 €.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé <http://ansm.sante.fr/>.

*Pour tout besoin : **signal d'une réclamation qualité produit, déclaration d'un évènement indésirable, demande d'information médicale** et numéro d'appel d'urgence, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable : + 33 (0)1 53 53 08 70 ou infomed.gf@grifols.com*

Pour obtenir des informations sur le traitement de vos données personnelles, consultez notre politique de confidentialité « Relations avec les professionnels de la santé et contacts commerciaux » sur www.grifols.com

Si vous souhaitez transmettre une observation sur la qualité de l'information promotionnelle, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable par mail : qualitevm@grifols.com Grifols France s'engage à respecter la "Charte pour l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments" et le référentiel de certification associé. Toutes les personnes employées par Grifols France et exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à la disposition des professionnels de santé rencontrés pour leur présenter les règles de déontologie formalisées par Grifols France et répondre à leurs questions à ce sujet. Ces règles de déontologie se trouvent également sur le site : www.grifols.com

De plus, ces personnes peuvent remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.