

MENTIONS LEGALES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GAMMAGARD 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale
(IgIV)*.....50 mg**

pour 1 ml de solution reconstituée

* la poudre a une teneur maximale en IgA inférieure à 44 µg/g de protéines (soit 2,2 µg/ml).

** correspondant à une quantité totale de protéines, dont au moins 90% sont des Immunoglobulines G (IgG).

- Un flacon de 10 ml contient 0,5 g d'immunoglobuline humaine normale.
- Un flacon de 50 ml contient 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale.
- Un flacon de 100 ml contient 5 g d'immunoglobuline humaine normale.
- Un flacon de 200 ml contient 10 g d'immunoglobuline humaine normale.

Distribution des sous-classes d'IgG :

- IgG1 > 56,9 %
- IgG2 > 16,0 %
- IgG3 > 3,3 %
- IgG4 > 0,3 %

Fabriqué à partir du plasma humain issu de dons.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion intraveineuse.

GAMMAGARD se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée, blanche ou très légèrement jaune, pratiquement exempte de particule visible.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications suivantes sont réservées aux patients ayant acquis des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

Traitement de substitution chez les adultes, et chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec anomalies de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4),
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec de l'antibioprophylaxie,
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau (stabilisé) n'ayant pas répondu à la vaccination anti-pneumococcique,
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCH),
- SIDA par infection VIH congénitale avec infections bactériennes récurrentes.

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

- Thrombopénie immunitaire primaire (purpura thrombopénique idiopathique (PTI)) en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes,
- Syndrome de Guillain et Barré,
- Maladie de Kawasaki.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement de substitution doit être initié et contrôlé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'immunodéficience.

Posologie

La dose et la posologie dépendent des indications.

Dans les traitements substitutifs, la dose peut être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire primitif :

La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/l. 3 à 6 mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel, suivie d'au moins 0,2 g/kg de poids corporel toutes les 3 à 4 semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel de 5 à 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel/mois.

L'intervalle entre les doses lorsque l'état d'équilibre est atteint varie entre 3 et 4 semaines.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en prenant en compte la fréquence des infections. Pour réduire la fréquence des infections, il peut être nécessaire d'augmenter les doses et d'atteindre des taux résiduels plus élevés.

Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec de l'antibio-prophylaxie; hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récidivantes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau (ou stabilisé) n'ayant pas répondu à la vaccination anti-pneumococcique; infections bactériennes récurrentes ayant un SIDA par infection congénitale à VIH.

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel toutes les 3 à 4 semaines.

Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La posologie est ajustée pour chaque patient dans le traitement des infections et la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte.

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel toutes les 3 à 4 semaines. Les taux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.

Thrombopénie immunitaire primaire.

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg de poids corporel administré le jour 1 ; cette dose peut être répétée une fois dans les 3 jours suivants,
- 0,4 g/kg de poids corporel administré chaque jour pendant deux à cinq jours.

Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré.

0,4 g/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours.

Maladie de Kawasaki.

1,6 à 2,0 g/kg de poids corporel doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2 g/kg de poids corporel en dose unique.

Les patients doivent recevoir un traitement concomitant avec de l'acide acétylsalicylique.

Les doses recommandées sont résumées ci-dessous :

Indication	Posologie	Rythme des injections
<p>Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs</p> <p>Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires</p> <p>SIDA par Infection VIH congénitale</p> <p>Hypogammaglobulinémie (<4 g/L) chez les patients après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • le traitement des infections et la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte • le déficit persistant de production d'anticorps 	<ul style="list-style-type: none"> • dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel • dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel <p>0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel</p> <p>0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel</p> <p>0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel</p>	<p>toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/L</p> <p>toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/L</p> <p>toutes les 3 à 4 semaines</p> <p>toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l</p> <p>toutes les semaines à partir de J-7 jusqu'à 3 mois après la greffe</p> <p>tous les mois jusqu'à ce que les taux d'anticorps soient revenus à la normale</p>
<p>Traitement immunomodulateur</p> <p>Thrombopénie immunitaire primaire (Purpura thrombopénique idiopathique)</p> <p>Syndrome de Guillain et Barré</p> <p>Maladie de Kawasaki</p>	<p>0,8 à 1g/kg de poids corporel</p> <p>ou</p> <p>0,4 g/kg de poids corporel/j</p> <p>0,4 g/kg de poids corporel/j</p> <p>1,6 à 2,0 g/kg de poids corporel</p> <p>ou</p> <p>2 g/kg de poids corporel</p>	<p>à J1, éventuellement répété une fois dans les 3 jours suivants</p> <p>pendant 2 à 5 jours</p> <p>pendant 5 jours</p> <p>en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 j en association avec de l'acide acétylsalicylique</p> <p>en une dose unique en association avec de l'acide acétylsalicylique</p>

Population pédiatrique

La posologie chez l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) est identique à celle des adultes, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et ajustée selon les résultats cliniques des pathologies susmentionnées.

Mode d'administration

Cette immunoglobuline intraveineuse (IgIV) se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables, selon les modalités décrites dans le paragraphe « 6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation ».

Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Administration par voie intraveineuse.

GAMMAGARD doit être perfusé par voie intraveineuse à un débit initial de 0,5 ml/kg de poids corporel/heure. En général, il est recommandé que les patients débutant un traitement avec GAMMAGARD ou passant d'une spécialité pharmaceutique d'IgIV à GAMMAGARD, commencent au débit le plus faible et augmentent ensuite jusqu'au débit maximal, s'ils ont toléré plusieurs perfusions à des débits de perfusion intermédiaires (voir également rubrique 4.4.).

Si le débit de perfusion est bien toléré, il peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 4 mL/kg de poids corporel/heure. Si aucun effet indésirable ne survient, le débit peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 8 ml/kg de poids corporel/heure.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité ou réaction anaphylactique connue à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.4),
- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

GAMMAGARD 50 mg/ml contient 21,7 mg de glucose par dose. Ceci devra être pris en compte en cas de diabète latent (possible apparition d'une glycosurie transitoire), de diabète, ou chez les patients avec un régime pauvre en sucre. En cas d'insuffisance rénale aiguë, voir ci-dessous.

Certains effets indésirables graves peuvent être associés au débit d'administration. Le débit recommandé au paragraphe « 4.2. Posologie et mode d'administration », doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion, afin de détecter d'éventuels symptômes.

Certains d'effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- en cas de débit de perfusion élevé,
- chez les patients hypo- ou agammaglobulinémiques avec ou sans déficit en IgA,
- chez les patients recevant la première administration d'une immunoglobuline humaine normale et particulièrement ceux présentant une immunodéficience, ou dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou si la dernière perfusion remonte à un certain temps.

Les complications potentielles peuvent être souvent évitées en s'assurant que :

- les patients ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en démarrant la perfusion lentement (0,5 ml/kg de poids corporel/heure),
- les patients sont suivis pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels symptômes. En particulier, s'ils reçoivent une immunoglobuline humaine normale pour la première fois, lors d'un changement de spécialité d'IgIV ou lorsque la dernière perfusion a été faite longtemps auparavant, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de cette perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion,
- la quantité de glucose (quantité maximale de 0,43 g/g d'IgG) est prise en compte en cas de diabète latent (possible apparition d'une glycosurie transitoire), de diabète, ou chez les patients avec un régime pauvre en sucre.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV impose :

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- d'éviter l'administration concomitante de diurétiques de l'anse.

En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être réduit ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité des effets indésirables.

En cas de choc, le traitement médical symptomatique relatif à l'état de choc doit être instauré.

Hypersensibilité

Les vraies réactions allergiques à ce médicament sont rares. Elles peuvent survenir dans de très rares cas de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA.

Rarement, une immunoglobuline humaine normale peut entraîner une réaction anaphylactique avec une chute brutale de la tension artérielle même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.

Les patients, ayant des anticorps anti-IgA ou présentant un déficit en IgA dans le cadre d'un déficit immunitaire primitif sous-jacent pour lequel un traitement par IgIV est indiqué, peuvent présenter un risque plus élevé de réaction anaphylactique. L'anaphylaxie a été rapportée lors de l'utilisation de GAMMAGARD même si le médicament contient des taux faibles d'IgA (voir rubrique 4.8). L'administration de GAMMAGARD doit être réalisée avec la plus grande prudence chez les patients qui ont déjà présentés une réaction d'hypersensibilité grave et le lieu où s'effectue l'administration doit disposer de soins appropriés de support pour traiter les réactions mettant en jeu le pronostic vital.

Précautions supplémentaires

Thromboembolisme

Cliniquement, l'existence d'un lien est reconnue entre un traitement par IgIV (incluant GAMMAGARD) et des réactions thromboemboliques, comme par exemple l'infarctus du myocarde, l'atteinte vasculaire cérébrale (y compris l'accident vasculaire cérébral), l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risques thrombotiques préexistants (tels que des antécédents d'athérosclérose, des facteurs de risques cardiovasculaires multiples, un âge avancé, un débit cardiaque altéré, une hyperviscosité connue ou suspectée, par exemple, déshydratation ou paraprotéines, des troubles d'hypercoagulabilité, des périodes prolongées d'immobilisation, l'obésité, l'utilisation d'œstrogènes, le diabète, des troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, un antécédent de maladie vasculaire, un cathéter vasculaire à demeure, un antécédent d'événement thrombotique ou thromboembolique).

Chez les patients présentant un risque d'effets indésirables thromboemboliques, GAMMAGARD doit être administré à un débit de perfusion minimal et à une posologie adaptée.

Assurer une hydratation appropriée aux patients avant et après administration. Surveiller les signes et symptômes de thrombose et évaluer la viscosité sanguine chez les patients à risque d'hyperviscosité.

Complications rénales

Des réactions rénales indésirables sévères ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par IgIV, notamment une insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale et une néphrose osmotique. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels qu'une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, un âge supérieur à 65 ans, une septicémie ou une paraprotéïnémie.

En cas d'atteinte rénale, une interruption de l'immunoglobuline doit être envisagée.

Bien que des cas d'atteinte rénale et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités pharmaceutiques d'IgIV contenant des excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose (GAMMAGARD ne contient pas de saccharose) comme stabilisant sont les plus représentées. Chez les patients à risque, l'utilisation d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. GAMMAGARD contient du glucose (voir la liste des excipients).

Chez les patients à risque, l'utilisation d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. GAMMAGARD ne contient pas de saccharose ni de maltose.

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à un débit de perfusion minimal et à une posologie adaptée.

Syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique (TRALI) ont été rapportés chez les patients traités par des IgIV.

Syndrome de méningite aseptique

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés comme pouvant survenir lors d'un traitement par IgIV (incluant GAMMAGARD). L'arrêt du traitement par IgIV peut conduire à une régression du syndrome de méningite aseptique en plusieurs jours. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et deux jours après le traitement par IgIV.

- Les résultats d'analyse du liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl,
- Des incidences plus élevées de syndrome de méningite aseptique ont été constatées chez les femmes.

Anémie hémolytique

Les immunoglobulines intraveineuses peuvent contenir des anticorps à des groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et d'induire le recouvrement in vivo des globules rouges par des immunoglobulines, ce qui entraîne une réaction antiglobuline directe positive (Test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer à la suite d'un traitement par IgIV en raison d'une augmentation de la séquestration des globules rouges. Des signes cliniques ou des symptômes d'hémolyse doivent être surveillés chez les patients recevant des IgIV (voir rubrique 4.8).

Déficit en IgA sélectif

Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients présentant un déficit en IgA sélectif sans autre anomalie immunitaire. Ces patients devront être traités seulement si leur déficit en IgA est associé à un déficit immunitaire pour lequel l'IgIV est clairement indiquée.

Hyperprotéïnémie

Une hyperprotéïnémie et une élévation de la viscosité sanguine peuvent survenir chez les patients recevant un traitement par IgIV.

Teneur en sodium

La teneur en sodium contenue dans une dose maximale journalière peut sensiblement s'ajouter à la teneur journalière en sodium alimentaire recommandée chez les patients suivant un régime hyposodé. Chez ces patients, la teneur en sodium du produit doit être calculée et prise en compte lors de la détermination de l'apport alimentaire en sodium. GAMMAGARD 50 mg/ml contient environ 3,4 mg/ml de sodium. Un patient de 70 kg recevant 1 g/kg (1,4 litres) recevra 4,7 g de sodium.

Agents transmissibles

GAMMAGARD est fabriqué à partir de plasma humain. 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 mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication

d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux, comme l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

Interférence avec des tests sérologiques

Après perfusion d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés de façon passive dans le sang du patient peut être responsable de résultats faussement positifs lors de tests sérologiques, par exemple pour l'Hépatite A, l'Hépatite B, la rougeole et la varicelle.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires tels que les anticorps anti-A, anti-B et anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques comme la recherche des anticorps anti-globules rouges, par exemple le test des antiglobulines (TDA, test de Coombs direct).

GAMMAGARD contient des anticorps des groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et induire *in vivo* l'agglutination des globules rouges avec l'immunoglobuline. Cela peut entraîner un test de Coombs direct positif. GAMMAGARD peut également être responsable de résultats faussement positif lors des dosages sérologiques des β -D-glucanes au cours du diagnostic des infections fongiques et ce, durant plusieurs semaines après l'injection du produit.

Une anémie hémolytique retardée peut se développer à la suite du traitement par GAMMAGARD à cause d'une augmentation de la séquestration des globules rouges ; une hémolyse aiguë, consécutive à une hémolyse intravasculaire, a été rapportée.

Les facteurs de risque suivants peuvent être liés au développement d'une hémolyse : des doses élevées (administration unique ou répartie sur plusieurs jours) et le groupe sanguin non-O.

Un état inflammatoire sous-jacent chez un patient peut augmenter le risque d'hémolyse mais son rôle est incertain.

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

Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'IgIV peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après perfusion d'IgIV, attendre au minimum 6 semaines (de préférence 3 mois) avant d'administrer ce type de vaccins. Pour le vaccin contre la rougeole, cette altération de la réponse peut persister plus d'un an après la perfusion d'IgIV. Par conséquent, si un patient est vacciné contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs devrait être fait.

Si le patient a reçu des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune étude d'interaction avec GAMMAGARD dans la population pédiatrique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation de GAMMAGARD chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Il est avéré que les médicaments à base d'IgIV administrés à la mère traversent la barrière placentaire, particulièrement lors du troisième trimestre.

Le médecin doit évaluer les risques potentiels et prescrire GAMMAGARD seulement si cela est clairement nécessaire.

Les effets de GAMMAGARD sur la fertilité n'ont pas été établis.

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

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certains effets indésirables associés à GAMMAGARD. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre qu'ils disparaissent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets secondaires liés à l'administration d'IgIV sont plus fréquents chez les malades atteints de déficits immunitaires primitifs.

Avec les immunoglobulines humaines normales pour administration intraveineuse, des réactions de type frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, manifestations allergiques, nausées, arthralgies, chute de la tension artérielle et lombalgies modérées peuvent survenir occasionnellement.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la tension artérielle et dans des cas isolés, un choc anaphylactique même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas réversibles de méningites aseptiques, des cas isolés réversibles d'anémies hémolytiques/hémolyses et de rares cas de réactions cutanées transitoires (réactions cutanées eczématiformes régressives) ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales, surtout chez les patients des groupes A, B et AB.

Rarement, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut apparaître après une forte dose d'IgIV (voir aussi section 4.4).

Une élévation de la créatininémie et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observés.

Très rarement : réactions thromboemboliques telles que, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ont été observées.

Un possible lien entre l'administration d'IgIV et l'éventuelle survenue d'événements thromboemboliques a été confirmé par la clinique.

Les effets indésirables ont été compilés à partir d'une étude clinique pivot de GAMMAGARD et d'une étude de phase 4 évaluant la tolérance à court et moyen terme de GAMMAGARD. Les effets indésirables rapportés dans les deux études et après la mise sur le marché sont résumés et présentés par système – organe selon la classification MedDRA et suivant leur fréquence dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau récapitulatif présenté ci-dessous fait référence à la classification des systèmes d'organes MedDRA (Classe de Système Organe et terme préférentiel).

La fréquence est définie selon la règle 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 ($< 1/10\ 000$) ; indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Fréquence des effets indésirables		
Classification des systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA (Version 17.0)	Fréquence des effets indésirables*
Infections et infestations	Grippe	Peu fréquent

	Méningite aseptique	Indéterminé
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse, Anémie, Thrombocytopénie, Lymphadénopathie	Indéterminé
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique, Réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, Hypersensibilité	Indéterminé
Affections psychiatriques	Anxiété, Agitation	Peu fréquent
	Nervosité	Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Léthargie	Peu fréquent
	Accident vasculaire cérébral, Accident ischémique transitoire, Convulsions, Migraine, Sensation vertigineuses, Paresthésie, Syncope, Tremblements	Indéterminé
Affections oculaires	Vision trouble	Peu fréquent
	Thrombose veineuse rétinienne, Troubles visuels, Douleur oculaire, Photophobie	Indéterminé
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
	Infarctus du myocarde, Cyanose, Tachycardie	Indéterminé

Affections vasculaires	Flush	Fréquent
	Fluctuations de la tension artérielle	Peu fréquent
	Thrombose artérielle, Thrombose de la veine cave, Thrombose veineuse profonde, Thrombophlébite, Hypotension, Hypertension, Pâleur	Indéterminé
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Épistaxis	Peu fréquent
	Embolie pulmonaire, Œdème pulmonaire, Hypoxie, Bronchospasme, Respiration sifflante, Hyperventilation, Sensation de gorge serrée, Toux	Indéterminé
Affections gastro-intestinales	Nausée, Vomissement	Fréquent
	Diarrhée, Douleur abdominale, Gêne abdominale, Stomatite	Peu fréquent
	Douleur abdominale, Dyspepsie	Indéterminé
Affections hépato-biliaires	Atteinte hépatique (non infectieuse)	Indéterminé
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, Prurit, sueur froide, Hyperhidrose	Peu fréquent
	Angioedème, Dermate, Érythème, Rash, Eruption eczématiforme	Indéterminé
Affections des musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies, Crampes musculaires, Douleur aux extrémités	Peu fréquent
	Arthralgie, Myalgie	Indéterminé
Affections rénales et urinaires	Insuffisance rénale	Indéterminé
Troubles généraux et	Fatigue, Frissons, Fièvre	Fréquent

anomalies au site d'administration	Douleur thoracique, Malaise, Douleur, gêne thoracique, Sensation de malaise, Sensation de froid ou de chaleur, Symptômes pseudo-grippaux, Érythème / douleur au site de perfusion, Extravasation au site de perfusion	Peu fréquent
	Réactions au site de perfusion, Asthénie, Œdème	Indéterminé
Investigations	Augmentation de la tension artérielle	Peu fréquent
	Test de Coombs direct positif	Indéterminé
Affections nutritionnelles et du métabolisme	Baisse de l'appétit	Peu fréquent

* Basée sur le pourcentage par perfusions.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

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 : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage peut entraîner une surcharge hydrique et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, y compris les patients âgés ou les patients souffrant d'un dysfonctionnement cardiaque ou rénal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTISERUMS ET IMMUNOGLOBULINES (Immunoglobulines humaines normales pour administration intravasculaire), code ATC : J06BA02

GAMMAGARD contient principalement des immunoglobulines G (IgG) entières à large spectre d'activité anticorps vis à vis de divers agents infectieux et de toxines.

GAMMAGARD contient des anticorps de la classe des anti-IgG présents dans la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'au moins 1000 dons. La répartition des sous classes d'IgG est proportionnelle à celui du plasma humain natif. Des administrations appropriées de GAMMAGARD sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action pour les indications autres que le traitement substitutif n'est pas totalement élucidé. Il comprend toutefois des effets immunomodulateurs.

Le taux d'IgG n'est pas inférieur à 92 % et est en moyenne de 94,7 %

Titre des anticorps : Anti-viraux

anti-CMV	≥	472 U-PEI/g de protéines
anti-HBs	≥	1,9 UI/g de protéines
anti-hépatite A	≥	530 UI/g de protéines
anti-rougeole	≥	283 UI/g de protéines
anti-zona-varicelle		Indéterminé

Le respect des fonctions biologiques des immunoglobulines a été validé par un test de la fonction Fc.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

GAMMAGARD est immédiatement et entièrement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse. La solution se répartit rapidement entre les compartiments intra et extravasculaires. Après 3 à 5 jours environ, l'équilibre est atteint entre les compartiments intra- et extravasculaires.

La demi-vie de GAMMAGARD est de 37.7 ± 15 jours. Cette demi-vie peut être variable d'un patient à un autre, particulièrement en cas de déficit immunitaire primitif.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des composants naturels du corps humain.

La tolérance de GAMMAGARD a été démontrée dans plusieurs études pré-cliniques. Les données pré-cliniques obtenues sur la base d'études conventionnelles de sécurité pharmacologique et génotoxiques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les résultats cliniques n'ayant apporté aucune preuve d'un potentiel carcinogène des immunoglobulines, aucune étude expérimentale sur des espèces variées n'a été menée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : chlorure de sodium, glucose monohydraté, albumine humaine, glycine et macrogol 3350.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

GAMMAGARD ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Il est recommandé d'administrer séparément GAMMAGARD et les autres médicaments que le patient pourrait recevoir par voie intraveineuse.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 2 heures à une température ne dépassant pas 25°C. D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. La durée et les conditions de conservation lors de l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, dès lors que la reconstitution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler, le flacon de solvant pourrait se casser.

À conserver à l'abri de la lumière dans l'emballage extérieur.

Ne pas utiliser après la date d'expiration.

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

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 g de poudre en flacon (verre de type I) + 100 ml de solvant en flacon (verre de type I) muni de bouchon (bromobutyle) avec un système de transfert, un nécessaire de perfusion et un suspensoir en plastique - boîte de 1.

10 g de poudre en flacon (verre de type I) + 200 ml de solvant en flacon (verre de type I) muni de bouchon (bromobutyle) avec un système de transfert, un nécessaire de perfusion et un suspensoir en plastique - boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Lorsque la reconstitution est réalisée de manière aseptique en dehors d'une hotte à flux laminaire stérile, l'administration doit être initiée dès que possible, mais pas plus de 2 heures après reconstitution. Lorsque la reconstitution est réalisée de manière aseptique sous une hotte à flux laminaire stérile, le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à 24 heures, au réfrigérateur (2-8°C). Si ces conditions ne sont pas respectées, la stérilité du produit reconstitué ne peut pas être maintenue. Les flacons partiellement utilisés doivent être jetés.

Une dissolution totale doit être obtenue au bout de 30 minutes. Le produit doit être amené à température ambiante ou à température du corps avant utilisation.

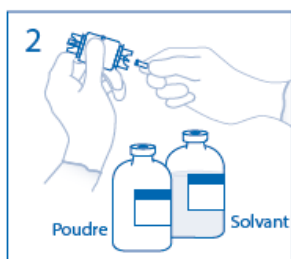
Avant reconstitution :

La poudre doit être blanche ou avoir un aspect très légèrement jaune pratiquement exempt de particules visibles. Le produit reconstitué doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration (particules, coloration). La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle.

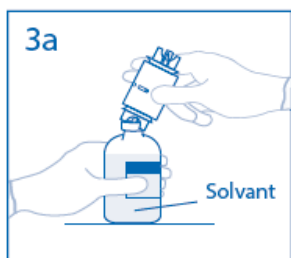
Reconstitution de la solution :

Amener les deux flacons (de poudre et de solvant) à température ambiante. Maintenir cette température pendant la reconstitution et l'administration.

1. Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant et du flacon de poudre et désinfecter la surface de chaque bouchon à l'aide d'une solution antiseptique.

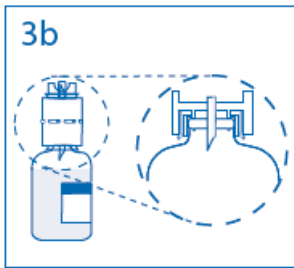


2. Retirer le capuchon du perforateur de l'une des extrémités du dispositif de transfert. Ne pas toucher le perforateur dénudé.



3a. Placer le flacon de solvant sur une surface plane. Enfoncer le perforateur dénudé du dispositif de transfert au centre du bouchon du flacon de solvant.

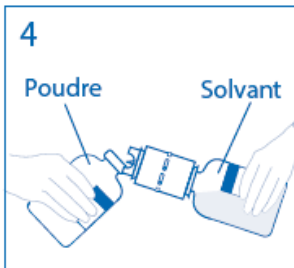
Attention: si le perforateur n'est pas inséré au centre du bouchon, celui-ci pourrait se détacher.



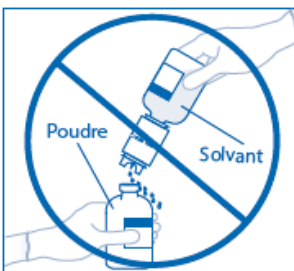
3b. Exercer une pression ferme sur le dispositif de transfert pour s'assurer que le col du flacon s'encastre totalement dans celui-ci.

Retirer le capuchon du perforateur de l'autre extrémité du dispositif de transfert, tout en maintenant le dispositif en place.

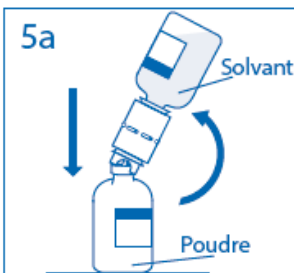
Ne pas toucher le perforateur dénudé.



4. Maintenir le flacon de solvant fixé au dispositif de transfert incliné tout contre le flacon de poudre afin d'éviter toute perte de solvant.

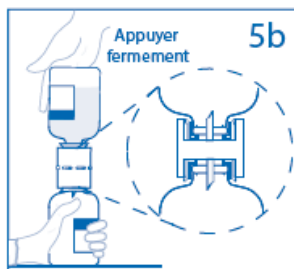


Remarque : ne pas retourner complètement le flacon de solvant, car cela pourrait entraîner une perte de solvant.

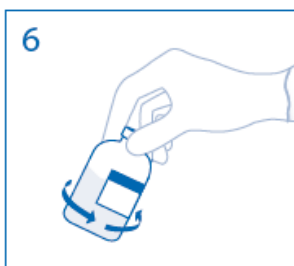


5a. Percer le centre du bouchon du flacon de poudre en retournant simultanément le flacon de solvant afin d'éviter toute perte de solvant.

Attention : si le perforateur n'est pas inséré au centre du bouchon, celui-ci pourrait se détacher et de l'air pourrait rentrer dans le flacon.



5b. Exercer une pression ferme sur le flacon de solvant pour s'assurer que le col du flacon de poudre s'encastre totalement dans le dispositif de transfert.



6. Lorsque le solvant est transféré dans le flacon de poudre, retirer le dispositif de transfert fixé au flacon vide de solvant. Agiter modérément le flacon de poudre par un mouvement de rotation doux jusqu'à dissolution complète de la poudre en moins de 30 minutes.

Attention : ne pas secouer le flacon afin d'éviter la formation de mousse.

Eliminer le dispositif de transfert réservé à un usage unique.

Le produit reconstitué doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration, afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules. La solution reconstituée doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle.

Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Administration :

- Le produit doit être administré immédiatement par voie intraveineuse en une seule fois après reconstitution.
- Retirer l'embout protecteur du perforateur du nécessaire de perfusion et enfoncer ce perforateur dans le bouchon du flacon de produit reconstitué.
- Fermer hermétiquement la tubulure de perfusion à l'aide du clamp à roulette.
- Presser légèrement la chambre compte-gouttes pour y faire couler la solution; remplir la chambre compte-gouttes au 1/3 de son volume environ.
- Ouvrir le clamp à roulette avec précaution et amorcer la tubulure en prenant soin d'éliminer toute bulle d'air dans la tubulure.
- Connecter le nécessaire de perfusion au cathéter de façon aseptique et en évitant tout passage d'air.

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

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

BAXALTA INNOVATIONS GMBH
INDUSTRIESTRASSE 67
A-1221 VIENNE
AUTRICHE

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

- 34009 560 314 0 5 : 5 g de poudre en flacon (verre de type I) + 100 ml de solvant en flacon (verre de type I) muni de bouchon (bromobutyle) avec un système de transfert, un nécessaire de perfusion et un suspensoir en plastique - boîte de 1.
- 34009 560 315 7 3 : 10 g de poudre en flacon (verre de type I) + 200 ml de solvant en flacon (verre de type I) muni de bouchon (bromobutyle) avec un système de transfert, un nécessaire de perfusion et un suspensoir en plastique - boîte de 1.

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

26 juillet 1999

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

14 septembre 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

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.

Agréé aux collectivités et inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables et sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières.

Prix (HT) Rétrocession/ Coûteux :

GAMMAGARD 50 mg/ml - 5 g : 275 €
GAMMAGARD 50 mg/ml - 10 g : 550 €

Exploitant

SHIRE France
112 avenue Kléber
75116 Paris, France

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale.

Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr.

Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable, SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

GAMMAGARD – ML140917 – EXA/FR//0493