

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient :

Immunoglobulines humaines (IgIV). 100 mg.

(Pureté d'au moins 95% IgG)

Chaque flacon de 20 ml contient 2 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 50 ml contient 5 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 60 ml contient 6 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 100 ml contient 10 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 200 ml contient 20 g d'immunoglobuline humaine normale.

Chaque flacon de 300 ml contient 30 g d'immunoglobuline humaine normale.

Répartition des sous-classes d'IgG (valeurs approx.) :

IgG1 env. 60%

IgG2 env. 32%

IgG3 env. 7%

IgG4 env. 1%

Le taux minimal d'IgG anti-rougeole est de 9 UI/ml.

La teneur maximale en IgA est de 400 microgrammes/ml

Produit à partir de dons de plasma humain.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 69 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 3,45 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par un adulte.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

La préparation liquide est d'aspect claire à légèrement opalescente, incolore à jaune clair. Le pH de la solution est de 4,5 - 5,0. L'osmolalité est \geq 240 mosmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps,
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients présentant des infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance

prouvée en anticorps spécifiques (PSAF, proven specific antibody failure)* ou un taux d'IgG sérique <4 g/l.

*PSAF = incapacité à atteindre une augmentation d'au moins deux fois le titre d'anticorps IgG avec les vaccins à polysaccharides pneumococciques et antigènes polypeptidiques.

Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole chez les adultes, enfants et adolescents (de 0 à 18 ans) à risque pour lesquels une immunisation active est contre-indiquée ou déconseillée

Il conviendra de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses pour la prophylaxie pré/post-exposition et l'immunisation active contre la rougeole.

Effet immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 - 18 ans) dans :

- Thrombocytopénie immunologique primaire (TIP) chez les patients présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes,
- Syndrome de Guillain-Barré,
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2),
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC),
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Effet immunomodulateur chez les adultes atteints de :

- Dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance à ces médicaments ou de contre-indications de ces médicaments

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par IgIV doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des affections du système immunitaire.

Posologie

La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication.

La dose doit éventuellement être individualisée pour chaque patient selon la réponse clinique. Il peut être nécessaire d'adapter la dose en fonction du poids corporel des patients qui présentent une insuffisance pondérale ou qui sont en surpoids. Chez les personnes qui sont en surpoids, la dose doit être adaptée au poids corporel physiologique standard.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs

- Le schéma d'administration doit viser à maintenir un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante d'immunoglobuline humaine normale) d'au moins 6 g/l ou se situant dans la fourchette de référence normale pour l'âge de la population. Après l'instauration du traitement par les IgIV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg administrée en une fois, suivie d'une perfusion d'au moins de 0,2 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.
- La dose d'IgIV nécessaire pour atteindre un taux résiduel de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois.
- A l'équilibre, l'intervalle entre les administrations varie de 3 à 4 semaines.
- Les concentrations résiduelles d'IgG doivent être mesurées et évaluées en fonction de la fréquence des infections. Pour réduire la fréquence de survenue des infections bactériennes, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'augmenter le taux résiduel d'IgG.

Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires (telles que définis dans la rubrique 4.1)

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

Les concentrations résiduelles d'IgG doivent être mesurées et évaluées en fonction de la fréquence des infections. La dose doit être ajustée autant que nécessaire pour obtenir une protection optimale contre les infections. Une augmentation de la dose peut être nécessaire chez les patients qui

présentent des infections persistantes. Une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infections.

Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole

Prophylaxie post-exposition

Si un patient à risque a été exposé à la rougeole, une dose de 0,4 g/kg administrée dès que possible, dans les 6 jours suivant l'exposition, devrait permettre d'obtenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines. Les taux sériques devront être contrôlés et documentés au bout de 2 semaines. Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg, à renouveler éventuellement une fois au bout de 2 semaines, peut être nécessaire pour maintenir un taux sérique > 240 mUI/ml.

En cas d'exposition à la rougeole chez un patient atteint de DIP/DIS qui reçoit régulièrement des perfusions d'IgIV, l'administration d'une dose supplémentaire d'IgIV devrait être envisagée dès que possible, et dans les 6 jours suivant l'exposition. Une dose de 0,4 g/kg devrait permettre d'obtenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines.

Prophylaxie pré-exposition

S'il existe un risque d'exposition future à la rougeole chez un patient atteint de DIP/DIS qui reçoit une dose d'entretien d'IgIV inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, cette dose devrait être augmentée une fois à 0,53 g/kg, ce qui devrait permettre d'obtenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole > 240 mUI/ml pendant au moins 22 jours après la perfusion.

Immunomodulation en cas de :

Thrombocytopénie immunologique primaire

Il existe deux schémas d'administration :

- 0,8-1g/kg administré au jour 1; cette dose peut éventuellement être renouvelée une fois au cours des 3 jours suivants,
- 0,4 g/kg administré quotidiennement pendant 2 à 5 jours,
- Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

- 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours (possibilité de renouveler la dose en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

- Une posologie de 2,0 g/kg doit être administrée en une dose unique. Les patients doivent être parallèlement traités avec l'acide acétylsalicylique.

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :

- Dose initiale : 2 g /kg répartis sur 2 à 5 jours consécutifs.
- Dose d'entretien : 1 g/kg réparti sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.

Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

- Dose initiale : 2 g/kg répartis sur 2 à 5 jours consécutifs.
- Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.

Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

Dermatomyosite (DM)

- 2 g/kg répartis en plusieurs doses égales sur 2 à 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.

Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien (voir rubrique 5.1). Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

- Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Posologie	Rythme des injections
Traitement de substitution		
Déficits immunitaires primitifs	Dose initiale : 0,4 - 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
<i>Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole</i>		
Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque	0,4 g/kg	Dès que possible, et dans les 6 jours, à renouveler éventuellement une fois au bout de 2 semaines pour maintenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole > 240 mUI/ml
Prophylaxie post-exposition chez les patients atteints de DIP/DIS	0,4 g/kg	À administrer sous la forme d'une dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition, en complément du traitement d'entretien
Prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints de DIP/DIS	0,53 g/kg	Si le patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, cette dose devra être augmentée une fois à 0,53 g/kg.
Immunomodulation		
thrombocytopénie immunologique primaire	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/jour	au jour j1, éventuellement renouvelé une fois dans les 3 jours pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	en une dose en association avec l'acide acétylsalicylique

Indication	Posologie	Rythme des injections
<u>Polyradiculoneuropathies</u> inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	Dose initiale 2 g/kg	en doses fractionnées réparties sur 2 à 5 jours
	Dose d'entretien : 1 g/kg	toutes les 3 semaines, en doses fractionnées réparties sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	en doses fractionnées réparties sur 2 à 5 jours consécutifs toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines en doses fractionnées réparties sur 2 à 5 jours
Dermatomyosite (DM) chez les adultes	2 g/kg	toutes les 4 semaines, répartis en plusieurs doses égales administrées sur 2 à 5 jours consécutifs

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle des adultes car pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction du poids corporel et doit être ajustée selon l'évolution clinique des affections susmentionnées.

Insuffisance hépatique

La nécessité d'ajuster la dose n'a pas été démontrée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sauf s'il est justifié sur le plan clinique, voir rubrique 4.4.

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire sauf s'il est justifié sur le plan clinique, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

OCTAGAM 100 mg/ml doit être injecté par voie intraveineuse à une vitesse initiale de 0,6 ml/kg/h pendant 30 minutes. Voir rubrique 4.4. En cas de réaction indésirable, il convient soit de réduire la vitesse d'administration, soit d'arrêter la perfusion. Si la vitesse de perfusion est bien tolérée (voir rubrique 4.4), elle peut être progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 7,2 ml/kg/h.

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.

Les patients atteints de dermatomyosite sont considérés comme présentant un risque accru d'événements thromboemboliques (voir rubrique 4.4) ; ils doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance et le débit de perfusion ne devra pas dépasser 2,4 ml/kg/h.

Afin de perfuser l'intégralité de produit présent dans la tubulure en fin de la perfusion, il est nécessaire de rincer la tubulure avec une solution saline à 0,5% ou une solution de dextrose à 5%.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients mentionnés aux rubriques 4.4 et 6.1.

Patients présentant un déficit sélectif en IgA qui ont développé des anticorps aux IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut entraîner une anaphylaxie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient, en tant qu'excipient, 90 mg de maltose par ml. La présence de maltose peut entraîner une interférence avec les tests de glycémie sanguine et donner des résultats faussement élevés. Elle peut donc conduire à l'administration inappropriée d'insuline susceptible de causer une hypoglycémie grave, voire le décès du patient. En outre, des cas réels d'hypoglycémie peuvent restés non traités si l'état hypoglycémique est masqué par des résultats de la glycémie faussement élevés (voir rubrique 4.5). Concernant l'insuffisance rénale aiguë, voir ci-dessous.

Traçabilité

Dans le but d'améliorer la traçabilité des produits biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement notés.

Précautions d'utilisation

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

- ne soient pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter le produit lentement (0,6 à 1,2ml/kg de poids corporel par heure) ;
- soient attentivement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler tout symptôme éventuel.

En particulier les patients naïfs d'immunoglobuline humaine normale, les patients qui prenaient auparavant un autre produit à base d'IgIV ou lorsque la précédente perfusion remonte à longtemps.

Ces patients doivent être surveillés pendant la première perfusion ainsi que pendant la première heure qui suit la première perfusion dans un environnement médical contrôlé afin de déceler tout signe d'effet indésirable potentiel et d'assurer qu'un traitement d'urgence puisse être administré immédiatement en cas de problème. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

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

- une hydratation adéquate avant l'instauration de la perfusion d'IgIV ;
- une surveillance de la production d'urine ;
- une surveillance des taux de créatinine sérique ;
- de ne pas utiliser concomitamment de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas de réaction indésirable, il convient soit de réduire le débit de perfusion, soit d'arrêter la perfusion. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de la réaction indésirable.

Réaction liée à la perfusion

Certains effets indésirables graves (p. ex., maux de tête, rougeur du visage, frissons, myalgie, respiration sifflante, tachycardie, douleurs lombaires, nausées et hypotension) peuvent être associés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé (voir rubrique 4.2) doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Les effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors de changement de spécialité ou lorsqu'il s'est écoulé une longue période depuis la précédente administration du produit.
- chez les patients qui présentent une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Un choc anaphylactique peut se produire chez les patients

- dont le taux d'IgA est indétectable et qui présentent des anticorps anti-IgA.
- qui avaient déjà toléré le traitement par immunoglobuline humaine normale.

En cas de choc, le traitement médical standard approprié doit être appliqué.

Evènements thromboemboliques

Il existe des preuves cliniques d'une corrélation entre l'administration d'IgIV et la survenue d'évènements thromboemboliques notamment infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ces manifestations pourraient provenir d'une augmentation relative de la viscosité du sang due à un apport important d'immunoglobulines chez les patients à risques. Il convient d'apporter une attention particulière à la prescription et à la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et les patients présentant des risques préexistants de thrombose (tels un âge avancé, une hypertension, un diabète, une dermatomyosite, des antécédents d'affections vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, patients présentant des affections thrombophiliques acquises ou héréditaires, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients présentant une hypovolémie sévère, patients affectés de maladies augmentant la viscosité du sang).

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels qu'une insuffisance rénale préexistants, un diabète, une hypovolémie, un surpoids, une prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients qui présentent un risque potentiel accru de développer une insuffisance rénale aiguë, et ensuite évalués à des intervalles appropriés. Chez les patients présentant des risques d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées avec le plus faible débit de perfusion possible et la plus faible dose possible.

En cas d'insuffisance rénale, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par les IgIV. Bien que des cas de dysfonctionnements rénaux et d'insuffisances rénales aiguës aient été rapportés lors de l'utilisation d'un grand nombre de spécialités d'IgIV autorisées contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentaient une part très importante du nombre total de produits. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits IgIV ne contenant pas de tels excipients peut être envisagée. OCTAGAM 100 mg/ml contient du maltose (voir la liste des excipients en rubrique 6.1).

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et 2 jours après le traitement par IgIV. Les tests sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) 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. Le SMA peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à haute dose (2 g/kg).

Les patients qui présentent ces signes et symptômes doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi incluant une analyse du LCR afin d'exclure toutes autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné la rémission des SMA sur plusieurs jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement in vivo des globules rouges par des immunoglobulines, provoquant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des globules rouges. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).

Neutropénie/Leucopénie

Une diminution passagère du taux de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. Ils se sont produits de manière typique dans les quelques heures ou jours qui ont suivi l'administration des IgIV et se sont résolus sur une période allant de 7 à 14 jours.

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Chez les patients qui reçoivent des IgIV, un œdème pulmonaire non cardiogénique aigu [syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)] a été rapporté. Le TRALI se caractérise par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes d'un TRALI apparaissent de manière typique au cours des 6 heures ou dans les 6 heures suivant une transfusion, souvent dans les 1 à 2 heures. Les personnes recevant des IgIV doivent dès lors être surveillées et la perfusion doit être immédiatement arrêtée en cas de réactions pulmonaires indésirables. Le TRALI est une affection qui peut menacer le pronostic vital et qui doit être traitée dans une unité de soins intensifs.

Interférences avec des tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobulines, l'élévation transitoire du taux des divers anticorps passivement transmis dans le sang du patient peut être à l'origine de résultats sérologiques faussement positifs.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps globulaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (DAT, test direct de Coombs).

Agents transmissibles

Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de spécialités médicamenteuses préparées à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur les dons individuels et les mélanges de plasma, et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation ou l'élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents, et aux autres agents pathogènes.

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

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.

Des données cliniques rassurantes révèlent l'absence de transmission de l'hépatite A ou du parvovirus B19 avec les immunoglobulines, et il est également considéré que le taux d'anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 69 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 3,45 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par un adulte.

Vitesse de sédimentation des globules rouges (faussement) élevée

Chez les patients recevant un traitement par IgIV, la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) peut être faussement élevée (augmentation non inflammatoire).

Surcharge circulatoire (de volume)

Une surcharge circulatoire (de volume) peut survenir lorsque le volume d'IgIV injecté (ou de tout autre produit sanguin ou dérivé du plasma) et d'autres injections concomitantes entraînent une hypervolémie aiguë et un œdème pulmonaire aigu.

Réactions locales au site d'injection :

Il a été observé des réactions locales au site d'injection, notamment des cas d'extravasation, d'érythème et de prurit au site de la perfusion et d'autres symptômes analogues.

Population pédiatrique

La liste des mises en garde et précautions s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

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

Vaccins vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut réduire l'efficacité des vaccins vivants atténués tels que le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle pendant une durée d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois. Il faut respecter un intervalle de 3 mois entre l'administration de ce médicament et la vaccination par des vaccins vivants atténués. Pour la rougeole, l'efficacité du vaccin peut être réduite pendant un an. Pour cette raison, les patients se faisant vacciner contre la rougeole doivent au préalable faire vérifier leur taux d'anticorps.

Diurétiques de l'anse

Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

Mesure de la glycémie

Certaines méthodes de mesure de la glycémie (par exemple celles basées sur les méthodes de la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ) ou de la glucose-dye-oxydoréductase) interprètent faussement le maltose (90 mg/ml) contenu dans OCTAGAM 100 mg/ml comme du glucose. Il peut en résulter une lecture faussement élevée de la glycémie pendant et environ 15 heures après la fin de la perfusion, et une administration inappropriée d'insuline à l'origine d'une hypoglycémie dangereuse, voire fatale. De plus, de véritables cas d'hypoglycémie peuvent ne pas être traités lorsque l'état d'hypoglycémie est masqué par les résultats faussement élevés de la glycémie. Par conséquent, lors de l'administration d'OCTAGAM 100 mg/ml ou d'autres produits injectables contenant du maltose, la mesure de la glycémie doit être effectuée avec une méthode glucose-spécifique.

L'information produit des systèmes de mesure de la glycémie, y compris les bandelettes réactives, doit être examinée avec soin pour déterminer si l'utilisation du système est compatible avec l'administration de produits parentéraux contenant du maltose. En cas de doute, prendre contact avec le fabricant du système de mesure pour déterminer si le système est compatible avec l'utilisation des produits injectables contenant du maltose.

Population pédiatrique

Les interactions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude clinique contrôlée n'a permis d'établir la sécurité de l'administration de ce médicament au cours de la grossesse, c'est pourquoi son éventuelle administration chez la femme enceinte l'alldoit être faite avec prudence. Le passage des immunoglobulines à travers le placenta, en particulier lors du troisième trimestre de grossesse a été démontré. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suppose qu'il n'existe pas d'effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le développement du fœtus et du nouveau-né.

Allaitement

Aucune étude clinique contrôlée n'a permis d'établir la sécurité de l'administration de ce médicament au cours de l'allaitement, c'est pourquoi son éventuelle administration chez la femme qui allaite doit être faite avec prudence. Il existe un passage des immunoglobulines dans le lait maternel. Aucun effet négatif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons.

Fertilité

L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet nocif sur la fertilité.

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

OCTAGAM 100 mg/ml n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, 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

Les effets indésirables provoqués par les immunoglobulines humaines normales (par ordre de fréquence décroissante) incluent (voir également la rubrique 4.4) :

- frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension et douleurs lombaires modérées, des réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B et AB, et (rarement) une anémie hémolytique nécessitant une transfusion.
- (rarement), une baisse brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique même lorsque le patient n'a pas révélé d'hypersensibilité lors des précédentes administrations.
- (rarement) des réactions cutanées passagères (y compris un lupus érythémateux cutané – fréquence indéterminée).
- (très rarement) des réactions thromboemboliques telles qu'un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde.
- des cas de méningite aseptiques réversibles, et des augmentations du taux sérique de créatinine et/ou d'une insuffisance rénale aiguë.
- des cas de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préconisé).

Les fréquences ont été évaluées à l'aide des critères suivants : 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

Les fréquences des effets indésirables sont issues d'études cliniques menées avec Octagam 100 mg/ml.

Classification par système d'organe (SOC) selon MedDRA et par ordre de fréquence :	Réaction indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie, leucopénie, lymphopénie	peu fréquent	peu fréquent
Affections du système immunitaire (voir rubrique 4.4)	hypersensibilité	fréquent	fréquent
Affections oculaires	vision floue	peu fréquent	peu fréquent
Affections du système nerveux	céphalée	très fréquent	fréquent
	étourdissements	fréquent	peu fréquent
	paresthésie, tremblements	peu fréquent	peu fréquent
	accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4), hypoesthésie, infarctus cérébral	peu fréquent	rare
Affections cardiaques	tachycardie	fréquent	peu fréquent
Affections vasculaires	hypertension	fréquent	fréquent
	thrombose (voir rubrique 4.4)	peu fréquent	rare

Classification par système d'organe (SOC) selon MedDRA et par ordre de fréquence :	Réaction indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections gastro-intestinales	nausée	fréquent	fréquent
	vomissements	fréquent	peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie, douleur dans les extrémités	fréquent	peu fréquent
	mal de dos, arthralgie, spasmes musculaires	peu fréquent	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	peu fréquent	peu fréquent
	embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4)	peu fréquent	rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre ;	fréquent	fréquent
	fatigue ; réaction au site d'injection frissons ;	fréquent	Peu fréquent
	douleurs thoraciques, asthénie, œdème périphérique, malaise	peu fréquent	peu fréquent
Investigations	enzymes hépatiques augmentées, test de Coombs positif	fréquent	peu fréquent
	hémoglobine augmentée	peu fréquent	peu fréquent

Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience post-marketing d'Octagam 100 mg/ml.

Les fréquences des effets post-marketing signalés ne peuvent pas être évaluées à partir des données disponibles.

Classification par système d'organe (SOC) selon MedDRA et par ordre de fréquence :	Réaction indésirable (selon le terme privilégié)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie hémolytique ;	fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire (voir rubrique 4.4)	choc anaphylactique ;	fréquence indéterminée
	réaction anaphylactique ;	fréquence indéterminée
	réaction anaphylactoïde ;	fréquence indéterminée
	angio-œdème ;	fréquence indéterminée
	œdème de la face	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	surcharge liquidienne	fréquence indéterminée
	(pseudo)hyponatrémie	fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	état confusionnel	fréquence indéterminée
	agitation	fréquence indéterminée
	anxiété	fréquence indéterminée
	nervosité	fréquence indéterminée

Classification par système d'organe (SOC) selon MedDRA et par ordre de fréquence :	Réaction indésirable (selon le terme privilégié)	Fréquence
Affections du système nerveux	méningite aseptique ; perte de conscience ; troubles du langage ; migraine ; photophobie ;	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections oculaires	altération de la vue	fréquence indéterminée
Affections cardiaques	infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4) ; angine de poitrine ; bradycardie ; palpitations ; cyanose	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections vasculaires	collapsus cardio-vasculaire ; insuffisance vasculaire périphérique ; phlébite ; hypotension ; pâleur	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	insuffisance respiratoire ; œdème pulmonaire ; bronchospasme ; hypoxie ; toux	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	diarrhée ; douleurs abdominales	fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	exfoliation cutanée ; urticaire ; éruption cutanée ; éruption érythémateuse ; dermatite ; prurit ; alopécie érythème	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs à la nuque ; faiblesse musculaire ; raideur musculo-squelettique	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4) ; douleurs rénales	fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème ; syndrome pseudo-grippal bouffées de chaleur ; rougeur du visage ;	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée

Classification par système d'organe (SOC) selon MedDRA et par ordre de fréquence :	Réaction indésirable (selon le terme privilégié)	Fréquence
	sensation de froid ; sensation de chaleur ; hyperhidrose ; inconfort au niveau de la poitrine ; léthargie ; sensation de brûlure	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Investigations	glucose sanguin faussement positif (voir rubrique 4.4)	fréquence indéterminée

Description d'une série d'effets indésirables

Pour la description d'une série d'effets indésirables, comme des réactions d'hypersensibilité, thromboemboliques, une insuffisance rénale aiguë, un syndrome de méningite aseptique et une anémie hémolytique, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Lors d'études cliniques portant sur OCTAGAM 50 mg/ml, la plupart des effets indésirables observés chez les enfants ont été considérés comme modérés et ont été pour la plupart résolus par des mesures simples telles que la réduction du débit de perfusion ou l'arrêt temporaire de la perfusion. Concernant le type des effets indésirables observés, tous ont déjà été identifiés comme inhérents aux préparations d'IgIV. Les céphalées ont été l'effet indésirable le plus fréquemment observé au sein de la population pédiatrique.

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

Le surdosage peut conduire à une surcharge hydrique et à une hyperviscosité, en particulier chez les personnes à risque telles que les nourrissons, les personnes âgées et les insuffisants cardiaques ou rénaux (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunsérums et immunoglobulines : Immunoglobulines humaines normales pour administration intravasculaire, code ATC : J06BA02

Les immunoglobulines humaines normales contiennent essentiellement des immunoglobulines G (IgG) présentant un large spectre d'anticorps dirigés contre divers agents infectieux.

Les immunoglobulines humaines normales contiennent les anticorps IgG présents dans la population normale.

Elles sont généralement préparées à partir de pools de plasma provenant d'au moins 1000 donateurs. La distribution des sous-classes d'IgG est proche de celle du plasma humain normal. L'administration de doses appropriées de ce médicament peut normaliser un taux anormalement bas d'IgG.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement de substitution, n'est pas encore entièrement élucidé.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude de phase III prospective, ouverte, multicentrique a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OCTAGAM 100 mg/ml chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI). OCTAGAM 100 mg/ml a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1 g/kg/jour pendant 2 jours consécutifs et les patients ont fait l'objet d'une surveillance pendant 21 jours puis ont bénéficié d'une consultation de suivi 63 jours après la perfusion. Un bilan hématologique a été effectué des jours J2 à J7, puis à J14 et à J21.

L'analyse a été réalisée chez 116 sujets: 66 sujets présentaient un PTI chronique, 49 sujets avaient fait l'objet d'un diagnostic récent et 1 sujet ne présentant pas de PTI a été inclus dans l'étude par erreur et a par conséquent été exclu de l'analyse d'efficacité.

Le taux de réponse globale observé dans la population d'analyse était de 80 % (intervalle de confiance à 95 % : 73-87 %). Les taux de réponse clinique étaient similaires entre les deux cohortes de patients : 82 % chez les patients atteints d'un PTI chronique et 78 % chez les patients récemment diagnostiqués. Chez les patients ayant présenté une réponse clinique, la durée médiane de la réponse plaquettaire était de 2 jours, avec un intervalle allant de 1 à 6 jours.

La vitesse de perfusion maximale globale était de 0,12 ml/kg/min. Dans le groupe de sujets ayant reçu une perfusion à la vitesse maximale (n = 90), la vitesse de perfusion maximale médiane était de 0,12 ml/kg/min (moyenne : 0,10 ml/kg/min). Dans l'ensemble, un effet indésirable lié au traitement est survenu chez 55 % des sujets, avec une incidence similaire entre les patients atteints d'un PTI chronique et les patients récemment diagnostiqués. Tous les effets indésirables liés au traitement étaient d'intensité légère ou modérée, et se sont résolus. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des céphalées, une fréquence cardiaque augmentée (les variations de la fréquence cardiaque devaient être rapportées dès qu'elles étaient > à 10 battements/min) et de la fièvre. Trente-deux (32) des 116 sujets (28 %) ont présenté des effets indésirables liés à la perfusion ou dans l'heure qui a suivi, lorsque la vitesse de perfusion était \leq 0,08 ml/kg/min ; tandis que seuls 6 des 54 sujets (11 %) ont présenté ce type d'effet indésirable à la vitesse de perfusion de 0,12 ml/kg/min (si l'effet indésirable est apparu après la fin de la perfusion, c'est la dernière vitesse de perfusion utilisée qui était reliée à l'effet indésirable). Aucun cas d'hémolyse lié au produit étudié n'a été rapporté. Seul un patient a été prémédiqué en vue d'atténuer les réactions d'intolérance liées à la perfusion.

Polyradiculoneuropathies inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

Les données de 46 patients atteints de polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) et traités par OCTAGAM 50 mg/mL ont été colligées rétrospectivement. L'analyse de l'efficacité a porté d'une part sur 24 patients dont 11 n'ayant jamais reçu d'IgIV avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/mL (IgIV-naïfs, groupe 1) et 13 ayant reçu des IgIV stoppées depuis au moins 12 semaines avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/mL (groupe 2) et d'autre part sur 13 patients ayant reçu des IgIV lors de l'instauration d'OCTAGAM® 50 mg/mL ou ayant arrêté ce traitement par IgIV depuis moins de 12 semaines (groupe 3). L'efficacité a été évaluée avec le score ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) et la réponse a été définie par une diminution d'au moins un point de ce score après 4 mois de traitement par OCTAGAM 50 mg/mL. Pour le groupe 1 et 2, le taux de réponse était de 41,7% et la diminution du score ONLS était statistiquement significative (p=0,02). Seuls 3 patients sur 13 (23,08 %) du groupe 3 (prétraités par IgIV) ont eu un ONLS plus élevé ; l'état de 10 patients est resté stable. Aucune autre amélioration sensible de l'ONLS n'était attendue chez les patients prétraités par IgIV.

L'âge moyen des patients étudiés était de 65 ans, c'est-à-dire supérieur aux autres études portant sur les PIDC. Chez les patients de plus de 65 ans, le taux de réponse était inférieur à celui des patients plus jeunes. Cela reflète les conclusions des données publiées.

Dermatomyosite (DM) :

Dans une étude multicentrique prospective, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, un total de 95 patients adultes (âge moyen : 53 ans, intervalle : 22 à 79 ans ; 75 % de femmes) atteints de dermatomyosite ont été inclus.

Durant la première période (16 semaines), les sujets ont reçu soit 2 g/kg d'OCTAGAM 100 mg/ml soit un placebo toutes les 4 semaines sur 4 cycles de perfusion.

Les sujets pouvaient poursuivre leur traitement antérieur pour la DM (dose maximale, par exemple pour les corticoïdes : 20 mg/jour d'équivalent prednisone) s'ils l'avaient reçu à doses stables avant leur inclusion dans l'étude. Durant la première période, la posologie du traitement concomitant pour la

DM devait rester stable et environ 93 % des patients ont reçu des corticoïdes (dont 50 % environ ont reçu ≤ 10 mg/jour d'équivalent prednisone).

La proportion de répondeurs (amélioration de ≥ 20 points du TIS) en semaine 16 au sein de l'ensemble d'analyse intégral (EAI) a été significativement plus importante dans le groupe OCTAGAM 100 mg/ml que dans le groupe placebo (78,72 % contre 43,75 % ; différence : 34,97 % [IC à 95 % : 16,70 ; 53,24 ; $p = 0,0008$] ; voir le tableau 1).

Tableau 1. Score d'amélioration total (TIS) – Proportion de répondeurs en semaine 16

Analyse	Réponse basée sur le TIS	OCTAGAM 100 mg/ml N = 47	Placebo N = 48	Différence OCTAGAM 100 mg/ml – placebo
Primaire (amélioration au moins minime)	Nombre (%) de répondeurs	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	
	Différence entre les taux de réponse			34,97
	[IC à 95 %] valeur de p^a			[16,70 ; 53,24] 0,0008
Secondaire Amélioration au moins modérée	Nombre (%) de répondeurs	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	
	Différence entre les taux de réponse			45,17
	[IC à 95 %] valeur de p^a			[27,31 ; 63,03] < 0,0001
Secondaire Amélioration au moins majeure	Nombre (%) de répondeurs	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	
	Différence entre les taux de réponse			23,58
	[IC à 95 %] valeur de p^a			[8,13 ; 39,03] 0,0062

^a Test de Cochran-Mantel-Haenszel

« Amélioration au moins modérée » définie comme une amélioration de ≥ 40 points du TIS et « Amélioration au moins majeure » définie comme une amélioration de ≥ 60 points du TIS, ce score reposant sur six mesures essentielles (CSM, *Core Set Measures*) : le test musculaire manuel (MMT-8, *Manual Muscle Testing*), l'activité globale de la maladie (GDA, *Global Disease Activity*) évaluée par le médecin-investigateur, l'activité extra-musculaire, la GDA évaluée par le patient, le questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*), les enzymes musculaires.

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; TIS = Total Improvement Score.

Durant la période d'extension en ouvert (EEO) sur 24 semaines, 91 sujets ont reçu 6 cycles de perfusion supplémentaires d'OCTAGAM 100 mg/ml toutes les 4 semaines. Une réduction du traitement immunosuppresseur concomitant était autorisée durant cette période et la dose de corticoïde a pu être progressivement réduite chez 15 % des sujets.

Pour tous les critères d'efficacité, jusqu'à la semaine 40, la réponse obtenue dans le groupe OCTAGAM 100 mg/ml durant la première période s'est maintenue. Les patients du groupe placebo sont parvenus à une réponse similaire après être passés sous OCTAGAM 100 mg/ml durant la période d'extension (voir le tableau 2).

Tableau 2. Score TIS – Proportion de répondeurs en semaine 40

Réponse basée sur le TIS en semaine 40	OCTAGAM 100 mg/ml	Placebo/OCTAGAM 100 mg/ml	Total
Nombre (%) de répondeurs			

Amélioration au moins minime	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
IC à 95 %	57,87 ; 84,35	56,27 ; 82,86	60,94 ; 79,72

Un total de 664 cycles de perfusion d'OCTAGAM 100 mg/ml ont été administrés sur l'ensemble de l'étude. Globalement, 62 sujets (65,3 %) ont connu 282 événements indésirables apparus sous traitement qui ont été considérés comme liés au médicament de l'étude, dont la majorité ont été d'intensité légère (207/282).

Au cours de l'étude, aucun patient n'a rempli les critères définissant une hémolyse intravasculaire.

Pendant l'étude, une réduction du débit de perfusion maximal autorisé de 0,12 mL/kg/min à 0,04 mL/kg/min a été mise en place. Durant la période contrôlée contre placebo de même que sur l'ensemble de l'étude, les taux d'incidence des événements thromboemboliques ajustés en fonction de l'exposition ont été systématiquement plus faibles dans les analyses « Après réduction » (1,54 pour 100 patient-mois avant la réduction et 0,54 après, sur l'ensemble de l'étude). Il est donc recommandé d'utiliser le débit de perfusion le plus faible possible chez les patients atteints de DM présentant des facteurs de risque (voir également la rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune étude portant spécifiquement sur la population pédiatrique n'a été menée avec OCTAGAM 100 mg/ml.

En revanche, une étude de phase III prospective, ouverte a été réalisée avec OCTAGAM 50 mg/ml sur 17 patients enfants/adolescents (âge moyen 14,0 ans, intervalle 10,5 à 16,8 ans) atteints de désordres immunitaires primaires. Les patients ont été traités pendant 6 mois. L'efficacité clinique était satisfaisante puisque le nombre de jours avec une infection ou de la fièvre et le nombre de jours d'absence à l'école étaient peu nombreux, et le type et la gravité des infections étaient comparables à ceux observés au sein de la population normale. Aucune infection entraînant une hospitalisation n'a été observée. Il est à noter que le nombre d'épisodes infectieux était moins élevé lorsque les taux plasmatiques d'IgG étaient maintenus autour de 6 g/l plutôt que 4 g/l.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intraveineuse, les immunoglobulines humaines normales sont entièrement et immédiatement disponibles dans le sang du patient.

Distribution

Elles se répartissent relativement rapidement entre le plasma et le compartiment extravasculaire. L'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint après environ 3 à 5 jours.

Élimination

Le temps de demi-vie moyen des immunoglobulines humaines normales tel que mesuré chez les patients immunodéficients est d'environ 26 à 41 jours. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, et plus particulièrement dans les cas de déficit immunitaire primitif. Pour OCTAGAM 100 mg/ml, aucune donnée formelle de pharmacocinétique chez des patients immunodéficients n'a été obtenue.

Élimination

L'IgG et les complexes IgG sont dégradés par les cellules du système réticulo-endothélial.

Population pédiatrique

Aucune étude portant spécifiquement sur la population pédiatrique n'a été menée avec OCTAGAM 100 mg/ml.

En revanche, une étude de phase III prospective, ouverte a été réalisée avec OCTAGAM 50 mg/ml sur 17 patients enfants/adolescents (âge moyen 14,0 ans, intervalle 10,5 à 16,8 ans) atteints de désordres immunitaires primaires. Les patients ont été traités pendant 6 mois.

Sur la période de traitement, la C_{max} moyenne à l'équilibre était de $11,1 \pm 1,9$ g/l; le taux résiduel moyen était de $6,2 \pm 1,8$ g/l. La demi-vie terminale de l'IgG totale était de 36 ± 11 jours, avec une moyenne de 34 jours. Le volume de distribution de l'IgG totale était de $3,7 \pm 1,4$ l et la clairance corporelle totale était de $0,07 \pm 0,02$ l/jour.

Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole

Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients à risque concernant la *prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole*.

OCTAGAM 100 mg/ml répond aux spécifications de seuil d'activité minimale des anticorps anti-rougeole fixé à 0,36 × la norme du Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques (CBER, *Center for Biologics Evaluation and Research*). Le dosage est basé sur des calculs pharmacocinétiques prenant en compte le poids corporel, le volume sanguin et la demi-vie des immunoglobulines. Ces calculs prédisent :

- un titre sérique à 13,5 jours = 270 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg), offrant une marge de sécurité de plus de deux fois le titre protecteur fixé par l'OMS à 120 mUI/ml
- un titre sérique à 22 jours ($t_{1/2}$) = 180 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg)
- un titre sérique à 22 jours ($t_{1/2}$) = 238,5 mUI/ml (dose : 0,53 g/kg – prophylaxie pré-exposition)

5.3. Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. Les études de toxicité en doses répétées, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction animale ne sont pas envisageables en raison du développement d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues et de l'interférence que cela peut provoquer. L'expérience clinique ne mettant en évidence aucun potentiel carcinogène ou mutagène des immunoglobulines, aucune étude expérimentale avec des espèces hétérologues n'a été menée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Maltose

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 ni avec d'autres produits contenant des IgIV.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après la première ouverture, le médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le produit peut être retiré du réfrigérateur pour une période continue n'excédant pas 9 mois à une température $\leq 25^{\circ}\text{C}$ et sans dépasser la date de péremption. A l'issue de cette période, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être éliminé. La date à laquelle le produit a été sorti du réfrigérateur doit être mentionnée sur le carton.

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

Présentations:

2 g	en	20 ml
5 g	en	50 ml
6 g	en	60 ml

10 g	en	100 ml
20 g	en	200 ml
3 x 10 g	en	3 x 100 ml
3 x 20 g	en	3 x 200 ml
30 g	en	300 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

20 ml de solution en flacon de 30 ml.

50 ml de solution en flacon de 70 ml.

60 ml de solution en flacon de 70 ml.

100 ml de solution en flacon de 100 ml.

200 ml de solution en flacon de 250 ml.

300 ml de solution en flacon de 300 ml.

Les flacons sont en verre de type II et fermés avec des bouchons en caoutchouc bromobutyle.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante ou à température corporelle avant utilisation.

La solution doit être transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

Les solutions troubles ou présentant un dépôt ne doivent pas être utilisées.

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

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

OCTAPHARMA FRANCE
62 BIS AVENUE ANDRE MORIZET
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

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

- 34009 576 182 1 6 : 20 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 1
- 34009 576 183 8 4 : 50 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 1
- 34009 550 051 5 5 : 60 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 1
- 34009 576 184 4 5 : 100 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 1
- 34009 576 185 0 6 : 200 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 1
- 34009 550 051 6 2 : 100 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 3
- 34009 550 051 8 6 : 200 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 3
- 34009 550 698 1 2 : 300 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) – Boîte de 1

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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.