

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 septembre 2018

Date d'examen par la Commission : 19 septembre 2018

immunoglobuline humaine normale

GAMMANORM 165 mg/ml, solution injectable

B/1 flacon de 6 ml (CIP : 34009 586 526 5 3)
 B/1 flacon de 12 ml (CIP : 34009 586 529 4 3)
 B/1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 586 535 4 4)
 B/1 flacon de 48 ml (CIP : 34009 586 538 3 4)

Laboratoire OCTAPHARMA France

Code ATC	J06BA01 (immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication Modification des conditions d'inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : [...] - hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 18/01/2005 (procédure de reconnaissance mutuelle) Modifications de RCP (dont l'extension d'indication faisant l'objet du présent avis) : 28/01/2018 (Cf. Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription médicale restreinte aux professionnels de santé expérimentés dans le traitement des déficits immunitaires 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 Médicament inscrit sur la liste de rétrocession
Classification ATC	2016 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06 Immunsérums et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA01 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de GAMMANORM, immunoglobuline humaine polyvalente normale administrée par voie sous cutanée ou intramusculaire (IgSC/IM), dans le traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints d'hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH).

Cette demande est accompagnée d'une demande de modification des conditions d'inscription avec l'ajout d'un nouveau mode d'administration sous-cutanée rapide manuel par seringue (RapidPush).

L'extension d'indication fait suite à une harmonisation par l'EMA du RCP s'appliquant à toutes les immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée et intramusculaire¹. Aucune donnée spécifique n'a été fournie pour cette indication.

Les modifications de RCP en date du 28/01/2018 (cf. tableau face-face en Annexe) incluent principalement les modifications requises par les recommandations de l'EMA ainsi que l'ajout du nouveau mode d'administration.

¹ European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration. EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1. 26 February 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184870.pdf

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

- Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM).
- **Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH). »**

04 POSOLOGIE

« **Posologie**

La posologie et le schéma thérapeutique dépendent de l'indication.

Traitement de substitution

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.

Dans le traitement de substitution, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie doit permettre d'atteindre un taux minimal d'IgG (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 5 à 6 g/l et être dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge du patient. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours, en tenant compte d'une posologie maximale comprise entre 0,1 et 0,15 g/kg.

Lorsque le taux d'IgG est stable, les doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers (environ une fois par semaine) pour atteindre une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg. Il peut être nécessaire d'injecter chacune de ces doses uniques via différents sites d'administration.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Il peut être nécessaire d'augmenter la posologie et d'atteindre des taux résiduels plus élevés pour diminuer la fréquence des infections.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes dans la mesure où la posologie pour chaque indication est calculée en fonction du poids corporel et ajustée pour le résultat clinique dans les indications de traitement de substitution.

Mode d'administration

Pour administration par voie sous-cutanée.

La perfusion par voie sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être mise en place et supervisée par un médecin spécialisé dans le traitement des patients à domicile. Le patient doit être formé à l'utilisation d'une pompe, aux techniques de perfusion, à la tenue d'un journal de traitement, à l'identification et aux mesures à prendre en cas de survenue d'effets indésirables graves.

Pour les perfusions par voie sous-cutanée au moyen d'une pompe

GAMMANORM peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras et la face extérieure de la hanche. Il est recommandé d'utiliser une vitesse initiale d'administration de 15 ml/heure/site. Si la perfusion est bien tolérée (voir rubrique 4.4), le débit des perfusions ultérieures peut être progressivement augmenté de 1 à 2 ml/heure/site jusqu'à 25 ml/heure/site en

fonction de la tolérance. Le débit maximum administré, s'il est toléré, peut être de 100 ml/heure pour l'ensemble des sites combinés. Il est possible d'utiliser simultanément plus d'un dispositif de perfusion. Chez les adultes, les doses supérieures à 30 ml peuvent être divisées pour répondre aux préférences des patients. Le volume maximal à perfuser par site d'injection ne doit pas dépasser 25 ml avant la 10e perfusion. Après la 10e perfusion, le volume maximal perfusable par site peut être progressivement augmenté à 35 ml en fonction de la tolérance.

La quantité de produit perfusée dans chaque site est variable.

Chez les nourrissons et les enfants, le site de perfusion peut être changé après 5 à 15 ml.

Il n'y a pas de limite au nombre de sites de perfusion.

Pour les perfusions sous-cutanées au moyen d'une seringue uniquement

GAMMANORM peut être administré au moyen d'une seringue dans un seul site de perfusion à la fois.

La vitesse maximale de perfusion proposée est établie à environ 1 à 2 ml/minute.

A titre d'exemple, la dose hebdomadaire pourrait être divisée en trois, administrées tous les deux jours. Chez les adultes, le volume maximal à perfuser par site d'injection ne doit pas dépasser 25 ml de GAMMANORM. Chez les enfants, le volume maximal à perfuser par site d'injection ne doit pas dépasser 5 à 15 ml de GAMMANORM.

Il pourrait être nécessaire d'administrer la dose quotidienne dans plusieurs sites d'injection.

Le débit maximum d'administration, s'il est toléré, peut atteindre 120 ml/heure, tous sites confondus.

Pour administration par voie intramusculaire

L'injection par voie intramusculaire doit être réalisée par un médecin ou par une infirmière.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP.»

05 BESOIN MEDICAL

Dans l'indication de GAMMANORM évaluée dans le présent avis, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales. Cependant, étant donné les tensions récurrentes d'approvisionnement en Ig humaines polyvalentes² il persiste un besoin quantitatif d'immunoglobulines normales.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMMANORM sont les médicaments utilisés dans le traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints d'hypogammaglobulinémie en pré et post GCSH.

² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement : diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications - Point d'Information 01/06/2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

06.1 Médicaments

6.1.1 Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (SC)

Conformément aux recommandations d'harmonisation de l'EMA¹, toutes les immunoglobulines administrées par voie SC ont l'AMM dans l'indication des hypogammaglobulinémies avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Ces immunoglobulines ont fait l'objet d'une évaluation par la commission de Transparence dans l'extension d'indication considérée.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL BEHRING SA</i>	Oui	20/07/2011 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres IgSC dans le traitement de substitution des DIP et des DIS	Oui
		25/07/2018 (extension d'indication GCSH)	Important	ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.	Oui
HYQVIA 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>SHIRE France SAS</i>	Oui	16/09/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines dans le traitement de substitution chez les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires	Oui
		06/12/2017 (extensions d'indications GCSH adulte et enfant et DIP enfant)	Important (GCSH adulte)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'adulte uniquement	Oui
			Insuffisant (GCSH et DIP enfant)	Sans objet	Non
CUVITRU 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) <i>SHIRE France SA</i>	oui	25/07/2018 (inscription dont indication dans GCSH adulte et enfant)	Important	ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.	Oui

CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; GCSH : transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ; DIP : déficit immunitaire primitif ; DIS : déficit immunitaire secondaire

Par ailleurs, VIVAGLOBIN 160 mg/ml et SUBCUVIA 160 g/L ont été radiés de la liste des médicaments agréés aux collectivités.

6.1.2 Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IV)

Les immunoglobulines administrées par voie IV sont toutes indiquées dans les hypogammaglobulinémies à la suite d'une GCSH.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
CLAIRYG 50 mg/mL , (immunoglobuline humaine normale) solution pour perfusion <i>LFB-Biomédicaments</i>	10/02/2010	Important	ASMR V	Oui
FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols S.A.</i>	06/10/2010	Important	ASMR V	Oui
KIOVIG 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Baxter</i>	21/06/2006	Important	ASMR V	Oui
OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France</i>	22/06/2011	Important	ASMR V	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	03/09/2008	Important	ASMR V	Oui
TEGELINE 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	21/03/2001	Important	Non attribué	Oui
GAMMAGARD 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Baxter</i>	01/12/1999	Important	ASMR I	Oui

A noter que la spécialité GAMMAGARD doit être réservée aux patients ayant développé des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Aucune donnée n'a été soumise dans l'extension d'indication des hypogammaglobulinémies chez des patients en pré et post GCSH. Cette indication fait suite à une harmonisation des RCP de l'ensemble des Ig administrées par voie sous cutanée¹.

Concernant le nouveau mode d'administration sous-cutanée rapide manuel par seringue (RapidPush), le laboratoire a fourni les résultats d'une étude clinique française de phase III, randomisée, en *cross-over* et en ouvert (étude GAN-03) dont l'objectif principal était de démontrer la non infériorité de ce nouveau mode d'administration par rapport à la perfusion par pompe automatique en termes de qualité de vie et de satisfaction des patients atteints de déficits immunitaires primitifs et recevant un traitement substitutif par GAMMANORM. En raison des limites méthodologiques de cette étude, notamment du caractère en ouvert, les résultats ne seront pas détaillés.

07.2 Tolérance

Le RCP de GAMMANORM a été mis à jour en incluant les données de pharmacovigilance issues du PSUR n°6 couvrant la période du 1^{er} juin 2016 au 31 mai 2017. Ces données de tolérance sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines disponibles (cf. RCP).

GAMMANORM fait également l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) mis à jour en date du 03/11/2017(v 04.1) afin d'intégrer le risque de méningite aseptique.

Risques importants identifiés :

- Réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques
- Evènements thromboemboliques
- Réactions au site d'injection

Risques importants potentiels :

- Méningite aseptique
- Suspicion de transmission de pathogènes infectieux

Informations manquantes :

- Sécurité chez les femmes enceintes ou allaitantes

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement par immunoglobuline par voie IV ou SC concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs avec défauts de production d'anticorps ou secondaires.

Il convient de rappeler que chez les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire avec hypogammaglobulinémie, la prévention des infections porte également sur les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococciques.

L'administration d'Ig humaines polyvalentes se fait soit par voie intraveineuse toutes les 3 ou 4 semaines (en milieu hospitalier), soit par voie sous-cutanée, en hebdomadaire ou toutes les 3 ou 4 semaines selon la spécialité. Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'Ig) d'au moins 5 à 6 g/l et approchant 8 g/l. Après le début du traitement par Ig par voie IV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois.

L'administration par voie sous-cutanée peut être substituée à la voie IV.

La transplantation de CSH allogéniques induit une forte immunosuppression. La prise en charge des patients implique donc une antibiothérapie prophylactique à large spectre associant

notamment antibactérien, antiviraux, anti-germe opportuniste, antifongique pour limiter le risque infectieux chez ces patient. D'après avis d'expert, le traitement par immunoglobulines n'est pas systématique. Elles sont administrées en cas d'infections graves (germes résistants et/ou conduisant à une défaillance viscérale) ou en cas d'infections récurrentes sans gravité.

Place de GAMMANORM dans la stratégie thérapeutique

La spécialité GAMMANORM est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC) le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les hypogammaglobulinémies secondaire dans le contexte des greffes sont des maladies graves qui ont pour conséquence une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections.
- ▀ GAMMANORM entre dans le cadre du traitement à visée préventive.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres spécialités d'immunoglobulines.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des hypogammaglobulinémies avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques,
- l'incidence faible des greffes de cellules souches,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais des tensions d'approvisionnement récurrentes,
- l'absence de données dans cette indication

GAMMANORM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GAMMANORM est important dans le traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) ayant une hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que GAMMANORM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) ayant une hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques et aux posologies de l'AMM.

ANNEXE : Comparaison des RCP avant/après de GAMMANORM suite à l'harmonisation européenne

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
4. DONNEES CLINIQUES		
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et chez les enfants (de 0 à 18 ans) comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, • le déficit immunitaire variable commun (DIVC), • le déficit immunitaire combiné sévère, • les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. <p>Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p><u>Indications pour l'administration sous-cutanée (IgSC)</u> Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (de 0 à 18 ans) comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • déficit immunitaire primitif avec production défailante d'anticorps (voir rubrique 4.4), • hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée, • hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM), • hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH). 	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p> <p>Rectificatif du 28/01/2018</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Traitement de substitution Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie à chaque patient, en fonction des données pharmacocinétiques et de la réponse clinique. Les posologies suivantes sont fournies à titre indicatif. La dose administrée par voie sous-cutanée doit permettre d'atteindre une concentration stable en IgG. Une dose initiale d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg peut être recommandée. Lorsque le taux d'IgG est stable, les doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers pour atteindre une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg. Les concentrations minimales doivent être mesurées pour ajuster la posologie et l'intervalle d'administration. Pour l'administration par voie intramusculaire, voir ci-dessous.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Le traitement de substitution doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.</p> <p>Posologie La posologie et le schéma thérapeutique dépendent de l'indication <u>Traitement de substitution</u> Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée. Dans le traitement de substitution, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif. La posologie doit permettre d'atteindre un taux minimal d'IgG (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 5 à 6 g/l et être dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge du patient. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours, en tenant compte d'une posologie maximale comprise entre 0,1 et 0,15 g/kg. Lorsque le taux d'IgG est stable, les doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers (environ une fois par semaine) pour atteindre une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg. Il peut être nécessaire d'injecter chacune de ces doses uniques <i>via</i> différents sites d'administration. Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence</p>	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p> <p>Rectificatif du 28/01/2018</p>

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
<p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Il existe des données chez les enfants (de 0 à 18 ans) souffrant de DIP. Comme pour les adultes, les concentrations minimales devront être mesurées pour ajuster la posologie et l'intervalle d'administration. Lorsque les concentrations en IgG ont atteint l'état d'équilibre, des doses d'entretien d'environ 80 à 100 mg/kg/semaine sont habituellement administrées pour obtenir une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg. Si un traitement à domicile est envisagé, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé dans le traitement des patients à domicile. Les parents du patient seront formés à l'utilisation des dispositifs d'injection, aux techniques d'administration, à la tenue d'un livret de suivi du traitement et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>GAMMANORM doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Dans les cas particuliers où la voie sous-cutanée ne peut être utilisée, de faibles doses de GAMMANORM peuvent être administrées par voie intramusculaire.</p> <p>La perfusion par voie sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être mise en place par un médecin spécialisé dans le traitement des patients à domicile. Le patient sera formé à l'utilisation d'un guide-seringue, aux techniques de perfusion, à la tenue d'un journal de traitement et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.</p> <p><u>Perfusion par voie sous-cutanée par pompe</u></p> <p>La posologie habituelle est 0,6 ml (100 mg) de GAMMANORM par kg de poids corporel une fois par semaine, pouvant être administrée en plusieurs sites de perfusion. Vitesse de perfusion initiale : 10 ml/heure/pompe. La vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement, à raison de 1 ml/heure/pompe toutes les trois à quatre semaines. La dose maximale pouvant être administrée est 40 ml/heure en utilisant deux pompes simultanément. Lors de la prescription de doses élevées, il est recommandé de les fractionner en plusieurs doses et de les administrer en différents sites.</p> <p>L'injection par voie intramusculaire doit être réalisée par un médecin ou par une infirmière.</p> <p>Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.</p>	<p>des infections. Il peut être nécessaire d'augmenter la posologie et d'atteindre des taux résiduels plus élevés pour diminuer la fréquence des infections.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La posologie chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes dans la mesure où la posologie pour chaque indication est calculée en fonction du poids corporel et ajustée pour le résultat clinique dans les indications de traitement de substitution.</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Pour administration par voie sous-cutanée.</p> <p>La perfusion par voie sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être mise en place et supervisée par un médecin spécialisé dans le traitement des patients à domicile. Le patient doit être formé à l'utilisation d'une pompe, aux techniques de perfusion, à la tenue d'un journal de traitement, à l'identification et aux mesures à prendre en cas de survenue d'effets indésirables graves.</p> <p><u>Pour les perfusions par voie sous-cutanée au moyen d'une pompe</u></p> <p>GAMMANORM peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras et la face extérieure de la hanche. Il est recommandé d'utiliser une vitesse initiale d'administration de 15 ml/heure/site. Si la perfusion est bien tolérée (voir rubrique 4.4), le débit des perfusions ultérieures peut être progressivement augmenté de 1 à 2 ml/heure/site jusqu'à 25 ml/heure/site en fonction de la tolérance. Le débit maximum administré, s'il est toléré, peut être de 100 ml/heure pour l'ensemble des sites combinés. Il est possible d'utiliser simultanément plus d'un dispositif de perfusion. Chez les adultes, les doses supérieures à 30 ml peuvent être divisées pour répondre aux préférences des patients. Le volume maximal à perfuser par site d'injection ne doit pas dépasser 25 ml avant la 10^e perfusion. Après la 10^e perfusion, le volume maximal perfusable par site peut être progressivement augmenté à 35 ml en fonction de la tolérance.</p> <p>La quantité de produit perfusée dans chaque site est variable.</p> <p>Chez les nourrissons et les enfants, le site de perfusion peut être changé après 5 à 15 ml.</p> <p>Il n'y a pas de limite au nombre de sites de perfusion.</p> <p><u>Pour les perfusions sous-cutanées au moyen d'une seringue uniquement</u></p> <p>GAMMANORM peut être administré au moyen d'une seringue dans un seul site</p>	

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
	<p>de perfusion à la fois. La vitesse maximale de perfusion proposée est établie à environ 1 à 2 ml/minute. A titre d'exemple, la dose hebdomadaire pourrait être divisée en trois, administrées tous les deux jours. Chez les adultes, le volume maximal à perfuser par site d'injection ne doit pas dépasser 25 ml de GAMMANORM. Chez les enfants, le volume maximal à perfuser par site d'injection ne doit pas dépasser 5 à 15 ml de GAMMANORM. Il pourrait être nécessaire d'administrer la dose quotidienne dans plusieurs sites d'injection. Le débit maximum d'administration, s'il est toléré, peut atteindre 120 ml/heure, tous sites confondus.</p> <p>Pour administration par voie intramusculaire L'injection par voie intramusculaire doit être réalisée par un médecin ou par une infirmière. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.</p>	
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Gammanorm ne doit pas être administré par voie intraveineuse Gammanorm être administré par voie intramusculaire en cas de thrombocytopénie grave ou d'autres troubles de l'hémostase.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4). GAMMANORM ne doit pas être administré par voie intravasculaire. GAMMANORM ne peut être administré par voie intramusculaire en cas de thrombocytopénie grave ou d'autres troubles de l'hémostase.</p>	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p> <p>Rectificatif du 28/01/2018</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	
<p>L'administration accidentelle de Gammanorm dans un vaisseau sanguin risque de provoquer un choc. La vitesse de perfusion recommandée dans la rubrique 4.2 ("Posologie et mode d'administration") doit être scrupuleusement respectée. Les patients doivent être suivis de près et maintenus sous observation étroite pendant la durée de la perfusion et au moins 20 minutes après la perfusion, afin de s'assurer qu'aucun effet indésirable ne survienne. Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients traités par une immunoglobuline humaine normale pour la première fois</p>	<p>L'administration accidentelle de GAMMANORM dans un vaisseau sanguin risque de provoquer un choc. La vitesse de perfusion recommandée dans la rubrique 4.2 (« Posologie et mode d'administration ») doit être scrupuleusement respectée. Les patients doivent être suivis de près et maintenus sous observation étroite afin de s'assurer qu'aucun effet indésirable n'apparaisse pendant la durée de la perfusion. Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients traités par une immunoglobuline humaine normale pour la première fois</p>	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p> <p>Rectificatif du</p>

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
<p>ou, dans de rares cas, lorsque les patients changent d'immunoglobuline humaine normale ou lorsque le traitement a été interrompu pendant plus de huit semaines.</p> <p>Les vraies réponses d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent se développer en particulier dans les cas très rares de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA ; ces patients doivent être traités avec précaution.</p> <p>Très rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute de la pression artérielle suivie d'une réaction anaphylactique, même si les patients ont présenté une bonne tolérance à un traitement précédent par une immunoglobuline humaine normale.</p> <p>Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en :</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> s'assurant que les patients ne sont pas sensibles aux immunoglobulines humaines normales, en commençant par injecter lentement le produit (voir rubrique 4.2).</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> surveillant attentivement les patients pour s'assurer qu'ils ne présentent pas d'éventuels signes d'intolérance pendant la période de perfusion. Les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale, les patients qui ont changé de spécialité ou qui n'ont plus été perfusés pendant une longue période, doivent être plus particulièrement surveillés pendant la première perfusion et pendant la première heure suivant la perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Les autres patients doivent rester sous surveillance au moins 20 minutes après l'administration.</p> <p>Si l'on suspecte des réactions de type allergique ou anaphylactique, arrêter immédiatement la perfusion. En cas de choc, administrer le traitement médical standard.</p> <p><u>Thromboembolie</u></p> <p>Les manifestations thromboemboliques artérielles et veineuses, y compris infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral et embolie pulmonaire, ont été reliées à l'utilisation d'immunoglobulines. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants de manifestations thrombotiques (tels qu'âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis, patients ayant subi des immobilisations prolongées, patients présentant une hypovolémie importante, patients atteints de maladies augmentant la viscosité sanguine). Les patients doivent être tenus informés des premiers symptômes des manifestations thromboemboliques, tels que souffle court, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques focaux et douleurs dans la poitrine ; il faut également leur conseiller de consulter leur médecin traitant dès l'apparition de symptômes. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant d'utiliser des immunoglobulines.</p>	<p>ou, dans de rares cas, lorsque les patients changent d'immunoglobuline humaine normale ou lorsque le traitement a été interrompu pendant une longue période.</p> <p>Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • commençant par injecter lentement le produit (voir rubrique 4.2). • vérifiant que les patients sont étroitement suivis pour s'assurer qu'ils ne présentent pas d'éventuels signes d'intolérance pendant la période de perfusion. Les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale, les patients qui ont changé de spécialité ou qui n'ont pas reçu de perfusion pendant une longue période, doivent être plus particulièrement surveillés pendant la première perfusion et pendant la première heure suivant la perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables. <p>Les autres patients doivent rester sous surveillance au moins 20 minutes après l'administration.</p> <p>En cas d'événement indésirable, il y a lieu soit de réduire la vitesse de perfusion ou d'arrêter la perfusion. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de la réaction indésirable</p> <p>En cas de choc, le traitement médical standard adapté doit être administré.</p> <p><u>Hypersensibilité</u></p> <p>Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA ; ces patients doivent être traités avec grande précaution. Les patients porteurs d'anticorps anti-IgA pour lesquels le traitement avec des IgG par voie sous-cutanée reste la seule option ne doivent recevoir GAMMANORM que sous stricte supervision médicale.</p> <p>Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient bien toléré un traitement précédent par une immunoglobuline humaine normale.</p> <p><u>Thromboembolie</u></p> <p>Les manifestations thromboemboliques artérielles et veineuses, y compris infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral et embolie pulmonaire, ont été reliées à l'utilisation d'immunoglobulines. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant de recevoir des immunoglobulines La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants de manifestations thrombotiques (tels qu'âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis, patients ayant subi des immobilisations prolongées, patients présentant une hypovolémie importante, patients atteints de maladies augmentant la viscosité sanguine). Les patients doivent être tenus</p>	<p>28/01/2018</p>

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
<p>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 clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir du sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.</p> <p>Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.</p> <p>Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.</p> <p>L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, et il est également supposé que la concentration en anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale du produit.</p> <p>GAMMANORM ne protège pas contre l'hépatite A.</p> <p>Ce médicament contient 4.35 mmol (ou 100 mg) de sodium par dose (40 ml). A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.</p> <p>Population pédiatrique Il n'existe pas de précautions ni de mises en garde spécifiques ou supplémentaires pour la population pédiatrique.</p>	<p>informés des premiers symptômes des manifestations thromboemboliques, tels qu'un essoufflement, une douleur et le gonflement d'un membre, des déficits neurologiques focaux et des douleurs dans la poitrine ; il faut également leur conseiller de consulter leur médecin traitant dès l'apparition de symptômes.</p> <p>Syndrome de méningite aseptique (SMA) La survenue d'un syndrome de méningite aseptique (SMA) a été décrite en association avec un traitement par immunoglobulines sous cutanées ; les premiers symptômes apparaissent habituellement quelques heures et jusqu'à 2 jours après le traitement. L'arrêt du traitement par immunoglobulines peut entraîner une résolution progressive du SMA en quelques jours sans séquelles.</p> <p>Les patients doivent connaître les premiers symptômes qui incluent des céphalées sévères, une raideur de la nuque, une somnolence, de la fièvre, une photophobie, des nausées et vomissements.</p> <p>Informations importantes sur certains excipients de Gammanorm Ce produit contient 4,35 mmol (ou 100 mg) de sodium par dose (40 ml). Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.</p> <p>Interférence avec les tests sérologiques Après administration d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut être responsable de résultats faussement positifs lors des dosages sérologiques.</p> <p>La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques pour des anticorps érythrocytaires (par exemple, test de Coombs ou antiglobuline directe).</p> <p>Agents transmissibles Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir du sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.</p> <p>Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC).</p> <p>Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.</p> <p>L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, et il est également supposé que la</p>	

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
	<p>concentration en anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale du produit.</p> <p>GAMMANORM ne protège pas contre l'hépatite A.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Les précautions et mises en garde énumérées s'appliquent autant aux adultes qu'aux enfants.</p>	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
<p>Population pédiatrique</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p><u>Vaccins constitués de virus vivants atténués</u></p> <p>L'administration d'immunoglobuline peut réduire – pendant une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois – l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce produit, il faut attendre un délai de 3 mois avant de vacciner les patients avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, la diminution d'efficacité du vaccin peut persister jusqu'à 1 an. Un contrôle des anticorps doit donc être réalisé chez les patients vaccinés contre la rougeole.</p> <p>Interférence avec les tests sérologiques</p> <p>Après administration d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut entraîner des résultats faussement positifs des tests sérologiques. La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques (numération des réticulocytes, haptoglobine et Test de Coombs).</p>	<p>Population pédiatrique</p> <p>Aucune interaction spécifique ou supplémentaire n'a été observée dans la population pédiatrique.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p><u>Vaccins constitués de virus vivants atténués</u></p> <p>L'administration d'immunoglobuline peut réduire – pendant une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois – l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce produit, il faut attendre un délai de 3 mois avant de vacciner les patients avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, la diminution d'efficacité du vaccin peut persister jusqu'à 1 an. Un contrôle des anticorps doit donc être réalisé chez les patients vaccinés contre la rougeole.</p>	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p> <p>Rectificatif du 28/01/2018</p>
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	
<p>Grossesse</p> <p>L'innocuité de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés et Gammanorm doit par conséquent être administré avec précaution chez la femme enceinte et qui allaite. L'expérience clinique obtenue avec les immunoglobulines ne montre pas d'effet indésirable sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né.</p>	<p>Grossesse</p> <p>L'innocuité de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés et GAMMANORM doit par conséquent être administré avec précaution chez la femme enceinte et qui allaite. Il a été montré que les produits à base d'immunoglobulines traversent le placenta, de manière croissante au cours du troisième trimestre. L'expérience clinique obtenue avec</p>	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p>

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
	<p>les immunoglobulines ne montre pas d'effet indésirable sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né.</p> <p>Allaitement Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né des agents pathogènes qui utilisent les muqueuses comme porte d'entrée.</p> <p>Fertilité L'expérience clinique obtenue avec les immunoglobulines laisse supposer que des effets indésirables sur la fertilité ne sont pas attendus.</p>	Rectificatif du 28/01/2018
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	
GAMMANORM n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.	L'aptitude à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par certains effets indésirables associés à GAMMANORM. Les patients qui présentent des effets indésirables au cours du traitement doivent attendre la disparition de ces effets avant de conduire ou d'utiliser des machines.	010.1 Rectificatif du 28/01/2018
4.8. Effets indésirables	4.8. Effets indésirables	
<p>Les effets indésirables sont rares avec Gammanorm. En cas de réaction grave, l'injection doit être interrompue, un traitement approprié doit être initié.</p> <p>Les effets indésirables suivants ont été observés avec Gammanorm : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être</p>	<p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Les effets indésirables tels que frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réaction allergique, nausées, arthralgies, pression artérielle basse et douleur lombaire modérée peuvent survenir occasionnellement. Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'avait présenté aucun signe d'hypersensibilité lors de l'administration précédente.</p> <p>Des réactions locales aux sites de perfusion (gonflement, endolorissement, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et éruption cutanée) peuvent survenir fréquemment.</p> <p>Tableau des réactions indésirables</p> <p>Le tableau ci-dessous présente une vue d'ensemble des réactions indésirables observées au cours des études cliniques, des études de pharmacovigilance après mise sur le marché, et d'autres sources post commercialisation du produit. Elles sont organisées selon la classification par systèmes d'organes MedDRA, niveau de termes préférentiels et fréquence.</p> <p>Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante :</p> <p>Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p>	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p> <p>Rectificatif du 28/01/2018</p>

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014				RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018			Commentaires
estimée sur la base des données disponibles).				Pour les événements indésirables déclarés spontanément depuis la commercialisation, la fréquence de signalement est définie comme indéterminée			
Classes de systèmes d'organes	de	Fréquences	Rares	Très rare	Classe de systèmes d'organes MedDRA	Réaction indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Choc anaphylactique	Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affection du système nerveux				Maux de tête Étourdissement		Choc anaphylactique	Très rare
Affections vasculaires			Hypotension	Événements thromboemboliques*	Affections du système nerveux	Méningite aseptique [#]	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales				Nausée Vomissement		Étourdissements	Fréquent
Troubles musculosquelettiques et systémiques				Lombalgie Arthralgie		Tremblements	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Fièvre Frissons Fatigue		Céphalées	Fréquent
					Affections vasculaires	Événement thromboembolique [#]	Très rare
						* Pâleur	Peu fréquent
						Hypotension	Rare
					Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme	Peu fréquent
						Dyspnée	Peu fréquent
						Toux	Fréquence indéterminée
					Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Peu fréquent
						Diarrhée	Peu fréquent
						Nausées	Fréquent
						Vomissements	Fréquent
					Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	Fréquence indéterminée
						Éruption cutanée	Fréquence indéterminée

*Terme MedDRA de plus bas niveau (LLT)

Population pédiatrique

Aucun effet indésirable spécifique n'est attendu pour 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 : www.ansm.sante.fr.
Pour obtenir des informations sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018		Commentaires																																	
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1016 336 1310 469"><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></td> <td data-bbox="1323 264 1599 331">Prurit</td> <td data-bbox="1606 264 1863 331">Fréquence indéterminée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1016 336 1310 469" rowspan="3"></td> <td data-bbox="1323 336 1599 403">Douleur dorso-lombaire</td> <td data-bbox="1606 336 1863 403">Fréquence indéterminée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 408 1599 437">Myalgies</td> <td data-bbox="1606 408 1863 437">Fréquent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 442 1599 470">Arthralgies</td> <td data-bbox="1606 442 1863 470">Très rare</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1016 475 1310 1026" rowspan="10"><i>Troubles généraux et anomalie au site d'administration</i></td> <td data-bbox="1323 475 1599 504">Pyrexie</td> <td data-bbox="1606 475 1863 504">Très rare</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 509 1599 537">Frissons</td> <td data-bbox="1606 509 1863 537">Très rare</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 542 1599 571">Fatigue</td> <td data-bbox="1606 542 1863 571">Fréquent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 576 1599 643">Réaction au site d'injection</td> <td data-bbox="1606 576 1863 643">Très fréquent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 647 1599 676">Malaise</td> <td data-bbox="1606 647 1863 676">Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 681 1599 748">Bouffées vaso-motrices</td> <td data-bbox="1606 681 1863 748">Fréquence indéterminée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 753 1599 782">Asthénie</td> <td data-bbox="1606 753 1863 782">Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 786 1599 853">Sensation de chaleur</td> <td data-bbox="1606 786 1863 853">Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 858 1599 887">Sensation de froid</td> <td data-bbox="1606 858 1863 887">Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 892 1599 959">Maladie pseudo-grippale</td> <td data-bbox="1606 892 1863 959">Fréquence indéterminée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1323 963 1599 1031">Œdème du visage</td> <td data-bbox="1606 963 1863 1031">Fréquence indéterminée</td> </tr> </table>	<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Prurit	Fréquence indéterminée		Douleur dorso-lombaire	Fréquence indéterminée	Myalgies	Fréquent	Arthralgies	Très rare	<i>Troubles généraux et anomalie au site d'administration</i>	Pyrexie	Très rare	Frissons	Très rare	Fatigue	Fréquent	Réaction au site d'injection	Très fréquent	Malaise	Peu fréquent	Bouffées vaso-motrices	Fréquence indéterminée	Asthénie	Peu fréquent	Sensation de chaleur	Peu fréquent	Sensation de froid	Peu fréquent	Maladie pseudo-grippale	Fréquence indéterminée	Œdème du visage	Fréquence indéterminée		
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Prurit	Fréquence indéterminée																																		
	Douleur dorso-lombaire	Fréquence indéterminée																																		
	Myalgies	Fréquent																																		
	Arthralgies	Très rare																																		
<i>Troubles généraux et anomalie au site d'administration</i>	Pyrexie	Très rare																																		
	Frissons	Très rare																																		
	Fatigue	Fréquent																																		
	Réaction au site d'injection	Très fréquent																																		
	Malaise	Peu fréquent																																		
	Bouffées vaso-motrices	Fréquence indéterminée																																		
	Asthénie	Peu fréquent																																		
	Sensation de chaleur	Peu fréquent																																		
	Sensation de froid	Peu fréquent																																		
	Maladie pseudo-grippale	Fréquence indéterminée																																		
Œdème du visage	Fréquence indéterminée																																			
<p>Pour les informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.</p> <p>Population pédiatrique La fréquence, le type et la gravité des événements indésirables sont les mêmes chez les enfants et chez les adultes.</p> <p>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.</p>																																				

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES		
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	5.1. Propriétés pharmacodynamiques	
<p>.../...</p> <p>L'immunoglobuline humaine normale contient des anticorps IgG présents dans la population normale. Ce produit est préparé à partir de plasma mélangé provenant d'au moins 1 000 dons. La distribution des sous-classes d'immunoglobuline G est similaire à celle présente dans le plasma humain d'origine. Des doses adaptées de Gammanorm peuvent ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.</p>	<p>.../...</p> <p>L'immunoglobuline humaine normale contient des anticorps IgG présents dans la population normale. Ce produit est préparé à partir de plasma mélangé provenant d'au moins 1 000 dons. La distribution des sous-classes d'immunoglobuline G est similaire à celle présente dans le plasma humain d'origine. Des doses adaptées du produit médicamenteux peuvent ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.</p> <p>Études cliniques Au cours du programme d'études, 43 patients présentant un syndrome d'immunodéficience et âgés de 22 à 79 ans ont été traités avec GAMMANORM. Chaque patient a été traité pendant deux périodes consécutives de 3 mois, selon une séquence déterminée basée sur le plan croisé de l'étude (utilisation d'une seringue puis d'une pompe ou utilisation d'une pompe puis d'une seringue) sans aucune période de repos intermédiaire. La durée totale de traitement a donc été de 6 mois pour chaque patient. La dose mensuelle moyenne administrée a été de 502,1 mg/kg de poids corporel quand l'administration était faite au moyen de la pompe et de 475,0 mg/kg de poids corporel quand l'administration était faite au moyen d'une seringue. Des concentrations minimums constantes d'IgG de 9,7 g/l ont été obtenues au cours de la période d'administration avec la pompe tandis que les concentrations d'IgG obtenues avec la seringue étaient de 9,4 g/l. En moyenne, les patients ont reçu un total de 12,4 perfusions de GAMMANORM pendant la période de 3 mois de traitement par pompe et 34,8 perfusions au cours de la période de 3 mois de traitement quand GAMMANORM a été administré à la seringue.</p> <p>Population pédiatrique Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec GAMMANORM dans la population pédiatrique.</p>	<p>Rectificatif lié au renouvellement d'AMM en date du 12/01/2018</p> <p>Rectificatif du 28/01/2018</p>
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	5.2. Propriétés pharmacocinétiques	
<p>Absorption Lors de l'administration par voie sous-cutanée d'immunoglobuline humaine normale, le taux maximal dans la circulation du patient est atteint en 4 à 6 jours.</p>	<p>Absorption Après l'administration par voie sous-cutanée de Gammanorm, le taux sérique maximal est atteint en 4 à 6 jours.</p>	<p>Rectificatif du</p>

RCP en vigueur en date du 1 ^{er} octobre 2014	RCP en vigueur après validation par l'ANSM des modifications de l'AMM en date du 28 janvier 2018	Commentaires
.../...	.../... Population pédiatrique Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec GAMMANORM dans la population pédiatrique	28/01/2018