

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV) 100 mg/ml*

*correspondant à une quantité totale en protéines dont au moins 95% sont des immunoglobulines humaines G.

Répartition des sous-classes d'IgG :

IgG1 env. 60%

IgG2 env. 32%

IgG3 env. 7%

IgG4 env. 1%

IgA max.....400 microgrammes/ml

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.

Produit à partir de dons de plasma humain.

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 ≥ 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 avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4),
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique pour qui un traitement antibiotique prophylactique a échoué,
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau résistant à une immunisation pneumococcique,
- Hypogammaglobulinémie consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT),
- Infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital.

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

- Thrombocytopénie immune 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.
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). Les données cliniques disponibles sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez les enfants atteints de PIDC sont limitées.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose et l'intervalle d'administration dépendent de l'indication.

Dans les traitements de substitution, la dose doit éventuellement être individualisée pour chaque patient selon la réponse pharmacocinétique et clinique.

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 5-6 g/l. Après l'instauration du traitement par les IgIV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois. 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 trois à quatre semaines.
- La dose d'IgIV nécessaire pour atteindre un taux résiduel de 5-6 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, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'augmenter le taux résiduel d'IgG.

Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique pour qui un traitement antibiotique prophylactique a échoué; Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau résistant à une immunisation pneumococcique; infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital

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

Hypogammaglobulinémie consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines. Le taux résiduel d'IgG doit être maintenu au-dessus de 5 g/l.

Thrombocytopénie immune 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.

Maladie de Kawasaki

- La posologie est de 1,6 à 2,0 g/kg administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours, ou 2,0 g/kg administrés en une dose unique. Les patients doivent être parallèlement traités avec l'acide acétylsalicylique.

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :

- Dose initiale de 2 g (20 ml)/kg de poids corporel en doses réparties sur 5 jours consécutifs maximum, toutes les 4 semaines.
- La dose d'entretien (dose et intervalle d'administration) doit être adaptée à la réponse clinique du patient. L'arrêt du traitement devra être envisagé après 3 mois de traitement sans effet.
- Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Posologie	Rythme des injections
Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs	Dose de charge : 0,4 - 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
SIDA congénital	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammanoglobulinémie (<4g/l) consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	0,2-0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l
Effet immunomodulateur :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/jour	au jour J1, éventuellement renouvelé une fois au jour J3 pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg ou 2 g/kg	en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours en association avec l'acide acétylsalicylique en une dose en association avec l'acide acétylsalicylique
<u>Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)</u>	Dose initiale 2 g/kg	en plusieurs doses réparties sur 5 jours consécutifs maximum, toutes les 4 semaines.
	Dose d'entretien	la posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

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 ajustée selon l'évolution clinique des affections susmentionnées.

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

Les données sont limitées concernant l'administration d'immunoglobines par voie intraveineuse chez les enfants atteints de Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). Les données publiées révèlent que les immunoglobines intraveineuses ont une efficacité similaire aussi bien chez les enfants que chez les adultes atteints de PIDC.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

OCTAGAM 100 mg/ml doit être injecté par voie intraveineuse à une vitesse initiale de 0,01 ml/kg/minute pendant 30 minutes. Si cette vitesse de perfusion est bien tolérée (voir rubrique 4.4), elle peut être progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 0,12 ml/kg/minute.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à des immunoglobulines humaines, particulièrement lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA.

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 aigue, voir ci-dessous.

Certains effets indésirables graves 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.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- en cas de débit de perfusion élevé,
- 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.

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

- ne présentent pas d'hypersensibilité à l'immunoglobuline humaine normale en injectant le produit initialement lentement (débit de perfusion de 0,01 à 0,02 ml/kg/minute);
- font l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout symptôme pouvant apparaître pendant l'entière durée de la perfusion; en particulier lors d'un premier traitement par des immunoglobulines humaines normales, lors du passage d'une autre spécialité d'IgIV à OCTAGAM 100 mg/ml ou lorsqu'il s'est écoulé une longue période depuis la précédente administration du produit, les patients doivent être surveillés pendant la première perfusion ainsi que pendant la première heure suivant cette perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

En cas d'effet indésirable, réduire la vitesse d'administration ou arrêter la perfusion. Le traitement requis dépend de la nature et de la gravité de l'effet indésirable.

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

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

- une hydratation adéquate préalablement à la perfusion d'IgIV,
- la surveillance du débit urinaire,
- la surveillance des taux sériques de créatinine,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

Ce médicament contient au maximum 0,03 mmol (ou 0,69 mg) de sodium par ml. Il convient d'en tenir compte chez les patients soumis à un régime contrôlé en sodium.

Hypersensibilité

Les vraies réponses allergiques à ce médicament sont rares. Cela peut se produire dans de très rares cas de déficit en IgA lorsque le patient présente des anticorps anti IgA.

Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA où le déficit en IgA est le seul déficit observé.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients ayant présenté une bonne tolérance à un traitement antérieur par immunoglobuline humaine normale.

Evènements thromboemboliques

Il existe des preuves cliniques d'une corrélation entre l'administration d'IgIV et la survenue de manifestations 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, 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.

En cas d'insuffisance rénale, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par les IgIV. Bien que les 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).

Chez les patients présentant des risques d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission du SMA en plusieurs jours, sans séquelles. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et 2 jours après le traitement par IgIV. Les tests sur le liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à haute dose (2 g/kg).

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. Le développement de l'hémolyse est associé aux facteurs de risques suivants : fortes doses d'IgIV administrées en une seule fois ou en plusieurs fois pendant

plusieurs jours ; groupes sanguins autres que le groupe O; maladie inflammatoire sous-jacente. L'hémolyse a rarement été observée chez les patients recevant un traitement de substitution dans le cadre des déficits immunitaires primitifs. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).

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.

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Par conséquent, cet effet indésirable ne peut pas être totalement exclu, même si aucun cas n'a été observé à ce jour avec OCTAGAM 100 mg/ml. Le TRALI se caractérise par une détresse respiratoire sévère, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale de la fièvre et il apparaît généralement 1 à 6 heures après la transfusion.

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 population pédiatrique ne nécessite aucune mise en garde ou précaution spécifique ou additionnelle.

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

Afin d'éviter les pertes de produit par fixation sur la tubulure, il est possible de la rincer à la fin de la perfusion avec une solution saline à 0,9% ou avec une solution de dextrose à 5%.

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 produit 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.

Mesure de la glycémie

Certaines méthodes de mesure de la glycémie (par exemple celles basées sur les méthodes de la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoline 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

Aucune interaction spécifique ou additionnelle n'a été observée concernant la population pédiatrique.

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 ou au cours de l'allaitement doit 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

Il existe un passage des immunoglobulines dans le lait maternel, ce qui peut contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes qui possèdent une porte d'entrée muqueuse.

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

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par des effets indésirables associés à OCTAGAM 100 mg/ml.

Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables tels que frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension et douleurs lombaires faibles à modérées peuvent survenir occasionnellement. Les réactions aux IgIV tendent à être liées à la posologie et au débit de perfusion.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner 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.

Des cas de méningite aseptiques réversibles, et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez des patients, notamment chez ceux de groupe sanguin A, B et AB. Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut survenir après un traitement utilisant une forte dose d'IgIV (voir également rubrique 4.4).

Des augmentations du taux sérique de créatinine et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées.

Très rarement : réactions thromboemboliques telles infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire, thromboses veineuses profondes.

Lorsque des médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Ce risque inclut également des virus inconnus ou émergents et d'autres agents pathogènes. Pour des informations sur la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

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 par perfusion 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)

Les fréquences données dans le tableau ci-dessous sont issues d'études cliniques menées avec OCTAGAM 100 mg/ml (colonnes « fréquent » et « peu fréquent ») ainsi que de l'expérience post-marketing d'OCTAGAM 100 mg/ml (colonne « très rare »). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Catégorie MedDRA 17.0	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Très rare $< 1/10\ 000$
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie hémolytique Leucopénie
Affections du système immunitaire (voir rubrique 4.4)	Hypersensibilité		Choc anaphylactique ; Réaction anaphylactique ; Réaction anaphylactoïde ; Angioedème ; Œdème de la face
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Surcharge liquidienne (Pseudo-)hyponatrémie
Affections psychiatriques			État de confusion Agitation Anxiété Nervosité
Affections du système nerveux	Céphalées		Accident cérébro-vasculaire (voir rubrique 4.4); Méningite aseptique ; Perte de conscience ; Troubles du langage Migraine ; Vertiges ; Hypoesthésie ; Paresthésie Photophobie ; Tremblements

Affections oculaires			Déficiences visuelles
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4); Angine de poitrine ; Bradycardie ; Tachycardie ; Palpitations ; Cyanose
Affections vasculaires			Thrombose (voir rubrique 4.4); Collapsus circulatoire ; Troubles circulatoires périphériques ; Phlébite ; Hypotension ; Hypertension Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Défaillance respiratoire ; Embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4); Œdème pulmonaire ; Bronchospasme ; Hypoxie ; Dyspnée ; Toux
Affections gastro-intestinales	Nausées		Vomissements ; Diarrhées ; Douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eczéma	Desquamation cutanée ; Urticaire ; Rash ; Rash érythémateux ; Dermatite ; Prurit ; Alopécie Érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs lombaires	Arthralgie ; Myalgie Douleurs des extrémités Douleurs cervicales ; Contractures musculaires ; Faiblesse musculaire ; Raideur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires			Insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4) Douleurs rénales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre ; Fatigue ; Réaction au niveau du site d'injection	Frissons ; Douleur thoracique	Œdème ; Syndrome pseudo grippal Bouffées de chaleur ; Rougeurs ; Sensations de froid ; Sensations de chaud ; Hyperhidrose ; Malaise Gêne thoracique ; Asthénie ; Léthargie ;

			Sensation de brûlure
Investigations			Augmentation des enzymes hépatiques ; Glycémie faussement élevée (voir rubrique 4.4)

Description d'une série d'effets indésirables

Pour la description d'une série d'effets indésirables, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Lors d'études cliniques portant sur OCTAGAM, 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 : www.ansm.sante.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 personnes âgées et les insuffisants cardiaques ou rénaux.

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 préparées à partir de pools de plasma provenant d'au moins 1000 donneurs. 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, qui n'est pas encore entièrement élucidé, implique un effet immunomodulateur.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude de phase III prospective, ouverte, multicentrique a été menée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'OCTAGAM 100 mg/ml chez les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique (immun) (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. Les paramètres hématologiques ont été évalués aux jours J2, J7, J14 et J21.

L'analyse a été menée auprès de 31 sujets, répartis comme suit : 15 sujets présentaient un PTI chronique, 15 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 de l'efficacité.

Une réponse clinique a pu être observée chez 25 patients (83 %). Un taux de réponse clinique plus élevé a été observé chez les patients récemment diagnostiqués (93 %) par rapport à ceux présentant un PTI chronique (73 %). 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 5 jours.

OCTAGAM 100 mg/ml a été administré à la vitesse de perfusion maximale autorisée, soit 0,06 ml/kg/min chez 24 sujets (77 %). Conformément à une modification du protocole, 2 patients inclus dans la présente analyse ont reçu le produit avec un débit de 0,08 ml/kg/min, sans présenter de complication. Dans la suite de cette étude en cours, 22 patients ont reçu le produit à la vitesse de perfusion maximale autorisée, soit 0,12 ml/kg/min.

Des effets indésirables liés au traitement administré par perfusion ont été observés au cours de 9 perfusions sur 62 (14,5 %). L'effet indésirable le plus fréquent était les céphalées, suivies de la tachycardie et la fièvre. Aucun cas d'hémolyse lié au produit étudié n'a été rapporté. Aucun prétraitement visant à atténuer les réactions d'intolérance liées à la perfusion n'a été administré aux patients.

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.

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.

Biotransformation

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.

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.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

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 ne dépassant pas 25°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.

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

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.

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 clair.

Ne pas utiliser des solutions troubles ou présentant un dépôt.

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

En raison du risque de contamination bactérienne, tout reste de produit doit être éliminé.

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

OCTAPharma FRANCE

62 BIS AVENUE ANDRE MORIZET
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
FRANCE

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

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

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

Date de première autorisation : 27.10.2009

Date de dernier renouvellement: 16.02.2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

16 Février 2018

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.