

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gamunex 10 %

100 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

1 ml contient :

Immunoglobuline humaine normale100 mg
(pureté de l'IgG au moins égale à 98 %)

Chaque flacon de 10 ml contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale

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

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

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

Chaque flacon de 400 ml contient : 40 g d'immunoglobuline humaine normale

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

IgG162,8 %

IgG229,7 %

IgG34,8 %

IgG42,7 %

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

La teneur maximale en IgA est de 66 microgrammes/ml.

Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :

- Déficiences immunitaires primitives (DIP) avec défaut de production d'anticorps.
- Déficiences immunitaires secondaires (DIS) chez les patients présentant des infections sévères ou récurrentes avec traitement antimicrobien inefficace et **échec confirmé de la réponse humorale spécifique (PSAF - *proven specific antibody failure*)*** ou titre d'IgG sériques < 4 g/l.

* PSAF = incapacité à induire une augmentation d'au moins 2 fois des titres d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins antipneumococques.

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

Il convient également de prendre en considération les recommandations officielles sur l'utilisation d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le cadre de la prophylaxie pré/post-exposition à la rougeole et de l'immunisation active.

Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :

- Thrombopénie immune primaire (TIP), chez les patients à haut risque hémorragique ou avant intervention chirurgicale pour corriger les taux de plaquettes sanguines.
- Syndrome de Guillain Barré.
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2).
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de :

- Poussées aiguës et sévères de myasthénie grave.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IVIg doit être instauré et contrôlé sous la responsabilité d'un médecin disposant de l'expérience nécessaire du traitement des troubles du système immunitaire.

Posologie

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

Il peut être nécessaire d'adapter individuellement la dose pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Un ajustement de la dose calculée en fonction du poids peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale.

Les posologies suivantes sont fournies à titre de recommandations :

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs

Le schéma posologique doit être adapté de façon à obtenir des taux minimaux d'IgG (mesurés avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l ou dans les valeurs normales pour la tranche d'âge. L'équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre) est atteint entre 3 et 6 mois après le début du traitement. La dose initiale recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg administrée une fois, suivie d'une dose d'au moins 0,2 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

La dose requise pour obtenir des taux minimaux d'IgG de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. Lorsque l'état d'équilibre a été atteint, l'intervalle d'administration varie entre 3 et 4 semaines. Les taux minimaux d'IgG doivent être mesurés et évalués en regard de l'incidence des infections. Pour diminuer les taux d'infections bactériennes, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie et de chercher à obtenir des taux minimaux plus élevés.

Traitement de substitution dans les déficits immunitaires secondaires (tels que définis à la rubrique 4.1)

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

Les taux minimaux d'IgG doivent être mesurés et évalués en regard de l'incidence des infections. La dose doit être ajustée comme nécessaire pour l'obtention d'une protection optimale contre les infections et une augmentation de la dose peut être requise chez les patients présentant une infection

persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infection.

Prophylaxie pré/post-exposition à la rougeole

Prophylaxie post-exposition

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

Si un patient atteint de DIP/DIS a été exposé à la rougeole et reçoit régulièrement des perfusions d'IVIg, l'administration d'une dose supplémentaire d'IVIg dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition doit être envisagée. Une dose de 0,4 g/kg devrait permettre d'obtenir un taux sérique > 240 mUI/ml d'anticorps antirougeoleux pendant au moins 2 semaines.

Prophylaxie pré-exposition

Si un patient atteint de DIP/DIS présente un risque d'exposition future à la rougeole et reçoit une dose d'entretien d'IVIg inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois à 0,53 g/kg. Cela devrait permettre d'obtenir un taux sérique > 240 mUI/ml d'anticorps antirougeoleux pendant au moins 22 jours après la perfusion.

Immunomodulation dans :

Thrombopénie immune primaire

Deux schémas thérapeutiques sont possibles :

- 0,8 à 1 g/kg administré le premier jour, cette dose étant éventuellement renouvelée une fois dans les 3 jours suivants
- 0,4 g/kg administré quotidiennement pendant 2 à 5 jours. Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg/jour sur 5 jours (le traitement peut être répété en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

2 g/kg en dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement concomitant par acide acétylsalicylique.

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

Dose initiale : 2 g/kg en doses réparties sur 2 à 5 jours consécutifs.

Dose d'entretien : 1 g/kg en doses réparties sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

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

Si le traitement est efficace, la décision d'un traitement au long cours relève de l'appréciation du médecin et repose sur la réponse du patient et le maintien de la réponse. Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie et la fréquence d'administration au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Dose initiale : 2 g/kg en doses réparties sur 2 à 5 jours consécutifs.

Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

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

Si le traitement est efficace, la décision d'un traitement au long cours relève de l'appréciation du médecin et repose sur la réponse du patient et le maintien de la réponse. Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie et la fréquence d'administration au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Poussées de myasthénie

2 g/kg en doses réparties sur 2 jours consécutifs (dose d'1 g/kg par jour).

Les études cliniques de Gamunex 10 % n'ont pas inclus suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour déterminer un effet précis du traitement.

Les recommandations posologiques sont récapitulées dans le tableau suivant :

| Indication | Dose | Fréquence des perfusions |
|--|---|--|
| <u>Traitement de substitution :</u> | | |
| Déficits immunitaires primitifs | Dose initiale : 0,4 - 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg | Toutes les 3 à 4 semaines |
| Déficits immunitaires secondaires (tels que définis à la rubrique 4.1) | 0,2 - 0,4 g/kg | Toutes les 3 à 4 semaines |
| <u>Prophylaxie pré/post-exposition à la rougeole :</u> | | |
| Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque | 0,4 g/kg | Dès que possible et dans les 6 jours, éventuellement à répéter une fois après 2 semaines pour maintenir le taux sérique d'anticorps antirougeoleux > 240 mUI/ml |
| Prophylaxie post-exposition chez les patients atteints de DIP/DIS | 0,4 g/kg | En plus du traitement d'entretien, administrer une dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition |
| Prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints de DIP/DIS | 0,53 g/kg | Si un patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois pour atteindre au moins 0,53 g/kg. |
| <u>Immunomodulation :</u> | | |
| Thrombopénie immune primaire | 0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/jour | Le jour 1, possibilité de renouveler le traitement une fois dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours |
| Syndrome de Guillain-Barré | 0,4 g/kg/jour | Pendant 5 jours |
| Maladie de Kawasaki | 2 g/kg | En une seule dose, en association avec l'acide acétylsalicylique |
| Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) | Dose initiale : 2 g/kg | En doses réparties sur 2 à 5 jours |

| Indication | Dose | Fréquence des perfusions |
|--|---|---|
| | Dose d'entretien : 1 g/kg | Toutes les 3 semaines en doses réparties sur 1 ou 2 jours |
| Neuropathie motrice multifocale (NMM) | Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg | En doses réparties sur 2 à 5 jours consécutifs Toutes les 2 à 4 semaines ou Toutes les 4 à 8 semaines en doses réparties sur 2 à 5 jours |
| Poussées aiguës et sévères de myasthénie | 2 g/kg | Administrée sur 2 jours consécutifs (dose d'1 g/kg par jour) |

Population pédiatrique

Chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans), la posologie ne diffère pas de la posologie chez les adultes : pour chaque indication, elle est en effet déterminée en fonction du poids corporel et doit être ajustée suivant l'évolution clinique des pathologies énumérées ci-dessus.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données indiquant qu'un ajustement de la dose est nécessaire.

Insuffisance rénale

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

Sujets âgés

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être administrée en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,6 à 1,2 ml/kg/h pendant 0,5 heure. Voir rubrique 4.4. En cas de survenue d'un effet indésirable, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion doit être arrêtée. Si le produit est bien toléré, la vitesse de perfusion peut être progressivement augmentée jusqu'à des valeurs comprises entre 4,8 à 8,4 ml/kg/h au maximum.

4.3 Contre-indications

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

Déficit sélectif en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA en raison du risque d'anaphylaxie en cas d'administration d'un produit contenant des IgA.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de vitesse de perfusion élevée (8,4 ml/kg/h). Chez les enfants ou les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, la vitesse maximale de perfusion ne doit pas dépasser 4,8 ml/kg/h.

Gamunex 10 % ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion (sérum physiologique salé, par ex.) ni avec d'autres médicaments. S'il est nécessaire de procéder à une dilution préalablement à la perfusion, une solution glucosée à 50 mg/ml peut être utilisée. Toutefois, en cas de diabète latent (où une glycosurie passagère peut apparaître), de diabète, ou chez les patients qui suivent un régime pauvre en sucres, l'utilisation d'une solution glucosée de 50 mg/ml doit être surveillée attentivement. Voir également la mise en garde sur l'insuffisance rénale aigüe ci-dessous.

L'administration simultanée de *Gamunex 10 %* et d'héparine à l'aide d'un cathéter mono-lumière doit être évitée.

Traçabilité

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

Précautions d'emploi

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

- n'est pas sensible aux immunoglobulines humaines normales, en commençant l'administration du produit lentement (0,6 – 1,2 ml/kg/h). Pour les patients plus à risque d'être sensibles (par exemple, changement d'une autre IgIV ou d'une réaction allergique antérieure), un taux de perfusion initial de 0,1 mL/kg/h peut être envisagé.
- est étroitement surveillé pendant toute la durée de la perfusion afin que tout symptôme éventuel puisse être détecté. En particulier, les patients n'ayant jamais reçu d'immunoglobulines humaines, les patients qui ont changé de préparation d'immunoglobulines intraveineuses ou ceux qui n'ont pas eu de perfusion depuis longtemps doivent être surveillés pendant la première perfusion et pendant une heure ensuite dans un établissement de santé contrôlé, afin que tout effet indésirable puisse être décelé et d'assurer qu'un traitement d'urgence puisse être administré immédiatement en cas de problème. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

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

- une hydratation suffisante avant la mise en route de la perfusion d'IgIV ;
- une surveillance de la diurèse ;
- une surveillance des taux sériques de créatinine ;
- l'absence de tout traitement par diurétique de l'anse en parallèle (voir rubrique 4.5).

La survenue d'une réaction indésirable impose de ralentir la vitesse de perfusion ou d'arrêter la perfusion. Le traitement nécessaire dépend de la nature et de la gravité de l'effet indésirable.

Réaction liée à la perfusion

Certaines réactions indésirables (par exemple céphalées, bouffées congestives, frissons, myalgies, sibilances, tachycardie, lombalgies, nausées et hypotension) peuvent être attribuées à la vitesse de perfusion. La vitesse recommandée précisée à la rubrique 4.2 doit donc être strictement respectée. Tout au long de la perfusion, le patient doit être surveillé de près afin de pouvoir déceler tout symptôme qui surviendrait.

Certaines réactions indésirables peuvent se produire plus fréquemment :

- chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lorsqu'il y a substitution d'une préparation d'immunoglobulines humaines normales par une autre, ou quand le laps de temps écoulé depuis la dernière perfusion est important ;
- chez les patients présentant une infection active ou une inflammation chronique sous-jacente.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut survenir chez les patients :

- qui présentent des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ;
- qui avaient toléré un traitement antérieur par une immunoglobuline humaine normale.

En cas de choc, le traitement usuel du choc doit être instauré.

Maladie thromboembolique

Des données cliniques montrent un lien entre une administration intraveineuse d'IgIV et des accidents thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, événements vasculaires cérébraux (y compris accident vasculaire cérébral), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ceux-ci sont supposés être liés à l'augmentation relative de la viscosité du sang suite à l'apport accru d'immunoglobulines chez des patients à risque. La prudence est de rigueur lors de la prescription et de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines chez des patients obèses et présentant des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques (patients âgés, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, patients porteurs d'anomalies thrombophiliques acquises ou héréditaires, patients immobilisés pour de longues périodes, patients souffrant d'hypovolémie grave, ou atteints de maladies augmentant la viscosité du sang).

Chez les patients présentant un risque d'effet indésirable thromboembolique, les préparations d'IgIV doivent être administrées à la vitesse de perfusion la plus lente possible et à la dose efficace minimale.

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'insuffisance rénale préexistante, diabète sucré, hypovolémie, surpoids, traitement concomitant avec des médicaments néphrotoxiques ou patients de plus de 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être contrôlés avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme pouvant avoir un risque accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à intervalles réguliers ensuite. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à la vitesse de perfusion la plus lente possible et à la dose efficace minimale. En cas d'atteinte rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.

Bien que des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été mis en relation avec l'utilisation de nombreuses préparations d'IgIV autorisées contenant divers excipients tels que du saccharose, du glucose et du maltose, les préparations contenant du saccharose comme agent stabilisant étaient responsables de la majorité de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas ces excipients est éventuellement à envisager. *Gamunex 10 %* ne contient pas de saccharose, de maltose ou de glucose.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Le SMA a été signalé en rapport avec un traitement par IgIV. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et 2 jours après le traitement par IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont fréquemment positives avec une pléiocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une augmentation des taux de protéines atteignant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le syndrome de méningite aseptique peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à forte dose (2 g/kg).

Chez les patients présentant de tels signes et symptômes, un examen neurologique approfondi et une analyse du LCR doivent être réalisés pour exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a permis une rémission du syndrome de méningite aseptique en quelques jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les préparations d'IgIV peuvent contenir des anticorps dirigés contre des groupes sanguins qui sont susceptibles d'agir comme des hémolysines et d'induire la fixation *in vivo* des immunoglobulines à la surface des hématies (GR), provoquant alors une réaction directe positive à l'antiglobuline (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut survenir à la suite d'un traitement par IgIV en raison d'une séquestration accrue des GR. Les patients traités par IVIg doivent faire l'objet d'un suivi en vue de détecter tout signe clinique ou symptôme d'hémolyse (voir rubrique 4.8).

Les facteurs de risque suivants sont associés à l'apparition d'une hémolyse : doses élevées, qu'elles soient administrées en une seule fois ou réparties sur plusieurs jours, groupe sanguin autre que O, et état inflammatoire sous-jacent. Une vigilance accrue est recommandée pour les patients dont le groupe sanguin est différent de O et qui reçoivent des doses élevées pour des indications autres que l'immunodéficience primaire. Une hémolyse n'a été que rarement signalée chez les patients recevant un traitement de substitution pour une immunodéficience primaire.

Des cas isolés de dysfonctionnement rénal ou d'insuffisance rénale lié(e) à l'hémolyse d'issue fatale ont été rapportés.

Neutropénie/leucopénie

Une diminution transitoire du nombre de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. Cet effet survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutif dans les 7 à 14 jours.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d'œdème aigu pulmonaire non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel [Transfusion related acute lung injury (TRALI)] ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Le TRALI est caractérisé par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI apparaissent généralement pendant une perfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la perfusion, souvent en une à deux heures. Par conséquent, les patients recevant des IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être arrêtée immédiatement en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital qui nécessite une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.

Interférence avec les tests sérologiques

Des résultats faussement positifs de tests sérologiques peuvent être observés après l'administration d'immunoglobulines, à cause d'une augmentation transitoire d'anticorps passivement transférés dans le sang du patient.

Le transfert passif d'anticorps dirigés contre les antigènes d'hématies, tels que ceux portés par les hématies des groupes A, B et D, peut interférer avec certains tests sérologiques visant à mettre en évidence la présence d'anticorps à la surface des hématies, par exemple le test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct).

Agents infectieux transmissibles

Les mesures classiques de prévention d'infections dues à l'utilisation de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains sont entre autres : sélection des donneurs, dépistage des dons individuels ainsi que des pools de plasma pour rechercher les indicateurs spécifiques d'infections, et utilisation de procédés efficaces d'élimination ou d'inactivation de virus au cours de la production. Néanmoins, la possibilité de transmission d'infection ne peut pas être totalement exclue lors de l'administration de

médicaments à base de sang ou de plasma humain. Cela s'applique également aux virus et autres pathogènes inconnus ou récemment découverts.

Les précautions prises sont considérées comme étant efficaces pour éliminer 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). Ces mesures peuvent être de valeur limitée contre les virus non enveloppés, tels que le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

On dispose d'une expérience clinique rassurante concernant l'absence de transmission de l'hépatite A ou du parvovirus B19 par les immunoglobulines. On considère également que les taux d'anticorps contribuent de façon importante à la protection contre les virus.

Afin de maintenir un lien entre le patient et le produit administré, il est fortement conseillé de noter le nom et le numéro de lot du produit, à chaque administration de *Gamunex 10 %*.

Population pédiatrique

Bien que les données disponibles soient limitées, il est à prévoir que les mêmes mises en garde spéciales, précautions d'emploi et facteurs de risque sont d'application à la population pédiatrique. Dans des rapports de post-commercialisation il a été observé que les indications IgIV à forte dose chez les enfants, en particulier dans la maladie de Kawasaki, sont associées à une augmentation du nombre de cas rapportés d'anémie hémolytique par rapport à d'autres indications IgIV chez les enfants.

Les médecins doivent sérieusement envisager un contrôle du taux d'hémoglobine 24 à 48 heures après l'administration de l'IgIV en cas de suspicion d'hémolyse. Lorsqu'un nouveau traitement s'impose, il est fortement recommandé, en cas de suspicion d'hémolyse, de contrôler le taux d'hémoglobine une semaine après l'administration suivante d'IgIV. La famille du patient doit être informée de façon à ce qu'elle retourne chez le médecin au cas où son enfant développe des symptômes d'hémolyse tels que pâleur, léthargie, urine de couleur foncée, essoufflement ou palpitations.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose unique (jusqu'à une dose maximale de 2 g/kg), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Vaccins à virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut diminuer l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués, tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons ou la varicelle, pendant 6 semaines au minimum et jusqu'à 3 mois. Après administration de ce médicament, il est nécessaire de respecter un intervalle de 3 mois avant de pouvoir vacciner avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution peut persister pendant une durée allant jusqu'à un an. En conséquence, les taux d'anticorps doivent être contrôlés chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Diurétiques de l'anse

L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse doit être évitée.

Population pédiatrique

Bien que des études d'interaction spécifique n'aient pas été réalisées dans la population pédiatrique, aucune différence entre les adultes et les enfants n'est à prévoir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études contrôlées sur la sécurité lors de l'utilisation pendant la grossesse ne sont pas disponibles. L'administration de *Gamunex 10 %* aux femmes enceintes doit donc être effectuée avec prudence. Les préparations d'IgIV traversent la barrière placentaire, notamment pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet nocif sur l'évolution de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né n'est attendu.

Allaitement

La sécurité d'emploi de ce médicament chez les mères allaitantes n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés, il doit donc être administré avec prudence aux mères allaitantes. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Fertilité

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

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

Gamunex 10 % n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients présentant des effets indésirables au cours du traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de reprendre le volant ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables causés par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent (voir également rubrique 4.4) :

- frissons, céphalées, sensations vertigineuses, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;
- réaction hémolytique réversible, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B ou AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ;
- (rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure ;
- (rarement), réactions cutanées transitoires (y compris lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ;
- (très rarement), réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ;
- cas de méningite aseptique réversible ;
- cas d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau ci-dessous utilise les classes de systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel). Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Source de la base de données de sécurité : études cliniques menées chez 703 patients au total exposés à Gamunex 10 % (avec un total de 4 378 perfusions)

| Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA | Effet indésirable | Fréquence par patient | Fréquence par perfusion |
|---|---|-----------------------|-------------------------|
| Infections et infestations | Pharyngite | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Sinusite, urétrite, infection virale des voies respiratoires supérieures | Peu fréquent | Rare |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Anémie hémolytique, lymphocytose | Peu fréquent | Rare |
| Affections du système immunitaire | Hypersensibilité | Peu fréquent | Rare |
| Affections psychiatriques | Anxiété | Peu fréquent | Rare |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Très fréquent | Fréquent |
| | Sensations vertigineuses | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Aphonie | Peu fréquent | Rare |
| Affections oculaires | Photophobie | Peu fréquent | Rare |
| Affections vasculaires | Hypertension artérielle | Fréquent | Peu fréquent |
| | Crise hypertensive, hypotension, bouffées congestives, hyperémie | Peu fréquent | Rare |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Sibilances, toux, congestion nasale | Peu fréquent | Peu fréquent |
| | Dyspnée | Peu fréquent | Rare |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, vomissements | Fréquent | Peu fréquent |
| | Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie | Peu fréquent | Rare |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash, prurit, urticaire | Fréquent | Peu fréquent |
| | Desquamation, dermatite, dermatite de contact, érythème palmaire | Peu fréquent | Rare |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Arthralgies, dorsalgies | Fréquent | Peu fréquent |
| | Myalgies | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Affections du rein et des voies urinaires | Douleurs musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, cervicalgies | Peu fréquent | Rare |
| | Hémoglobinurie | Peu fréquent | Rare |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Pyrexie | Fréquent | Fréquent |
| | Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue | Fréquent | Peu fréquent |
| | Asthénie | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Investigations | Douleur thoracique, réaction au site d'injection, malaise | Peu fréquent | Rare |
| | Augmentation de la pression artérielle, diminution des leucocytes, diminution de l'hémoglobine, présence d'hémoglobine libre, augmentation de la vitesse de sédimentation | Peu fréquent | Rare |
| | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Contusion | Peu fréquent |

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables observées chez l'enfant devraient être identiques à ce qui est observé chez l'adulte.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage peut mener à une surcharge hydrique et à une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque et notamment les nourrissons, les patients âgés et les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G (IgG) qui présentent un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient des anticorps IgG présents dans la population normale. Elle est généralement préparée à partir de plasma provenant d'un minimum de 1 000 donneurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobuline G est proportionnellement proche de celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament peuvent permettre de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobulines G. Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement de substitution n'est pas complètement élucidé.

L'acidité de *Gamunex 10 %* est ajustée à un pH légèrement acide. Comme *Gamunex 10 %* a un léger effet tampon, le produit est rapidement neutralisé par le sang pendant la perfusion. Même après administration de doses élevées de *Gamunex 10 %*, aucun changement du pH sanguin n'a été noté. L'osmolalité est de 258 mOsmol/kg de solution et se rapproche donc des valeurs normales (285 – 295 mOsmol/kg).

Etudes cliniques menées avec *Gamunex 10 %* chez des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

L'étude d'efficacité IVIg-C PDIC (étude ICE), une étude en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, a étudié l'efficacité et la tolérance de *Gamunex 10 %* dans le traitement de la PIDC. Au total, 117 patients PIDC ont été randomisés à recevoir soit *Gamunex 10 %*, soit un placebo, toutes les 3 semaines. La dose d'attaque était de 2 g/kg PC ; la dose d'entretien était de 1 g/kg PC. Les taux de répondeurs (déterminés par une amélioration du score d'invalidité INCAT et le maintien d'une amélioration ≥ 1 sur la période d'efficacité de 24 semaines) étaient significativement plus élevés dans le groupe *Gamunex 10 %* (54 %) que dans le groupe placebo (21 %, $p = 0,0002$). La force musculaire, mesurée par le score MRC, et la force de préhension, ainsi que la sensibilité, mesurée par le score ISS, ont été significativement plus améliorées dans le groupe *Gamunex 10 %* que dans le groupe placebo.

Etant donné le nombre restreint de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans l'étude, il n'a pas été possible de déterminer avec précision l'effet du traitement en termes de score INCAT ; concernant la force de préhension, un effet statistiquement significatif du traitement a été mis en évidence en faveur de *Gamunex 10 %*.

Parmi les répondeurs, moins de la moitié ont répondu après la dose d'attaque (semaine 3), mais la plupart ont répondu après la seconde dose (semaine 6). Les non-répondeurs ont permuté pour recevoir l'autre traitement, pendant à nouveau 24 semaines au maximum.

Tous les répondeurs ont été re-randomisés dans une phase d'extension pour une autre période de 6 mois de traitement d'entretien, soit avec *Gamunex 10 %*, soit avec un placebo. Parmi les anciens répondeurs à *Gamunex 10 %*, le taux de rechute était significativement plus élevé chez les patients randomisés dans le groupe placebo (42 %) que chez ceux randomisés dans le groupe *Gamunex 10 %* (13 %, $p = 0,012$).

L'étude ICE a montré l'efficacité de *Gamunex 10 %* à court terme et à long terme dans le traitement de la PIDC. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Critère d'évaluation principal et autres résultats de l'étude ICE

| | <i>Gamunex 10 %</i> | Placebo | p |
|---|---------------------|---------|--------|
| Taux de répondeurs pendant la période d'efficacité (critère d'évaluation principal) | 54 % | 21 % | 0,0002 |
| Probabilité de rechute pendant la période d'extension | 13 % | 45 % | 0,013 |
| Force de préhension (kPA) ¹ (variation par rapport à la valeur initiale) | | | |
| Main dominante | 13,2 | 1,5 | 0,0008 |
| Main non dominante | 13,3 | 4,3 | 0,005 |
| Force musculaire (score total MRC ³ sum score) ¹ (variation par rapport à la valeur initiale) | 3,3 | 0,2 | 0,001 |
| Sensibilité (ISS ⁴ score) ² (variation par rapport à la valeur initiale) | -1,2 | 0,2 | 0,021 |

¹ Amélioration indiquée par une valeur positive.

² Amélioration indiquée par une valeur négative.

³ MRC : Medical Research Council.

⁴ ISS : *INCAT Sensory Sum Score*.

Etudes cliniques menées avec *Gamunex 10 %* chez des patients présentant des poussées de myasthénie :

L'étude de Zinman et al. (2007) était une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 51 patients pour évaluer l'efficacité de *Gamunex 10%*, 2 g/kg administré sur 2 jours consécutifs, sur les poussées de myasthénie grave (MG). Le critère principal d'efficacité était la variation du score Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) au jour 14 par rapport au score initial (jour 0). Au jour 14, la variation moyenne du score QMG était de -2.54 ($p = 0,047$). Un résultat cliniquement significatif n'a été observé que dans le sous-groupe exploratoire de patients avec MG modéré ou sévère au début de l'étude (score QMG > 10,5), avec une variation moyenne de -3,39 ($p=0,010$).

Un soutien supplémentaire provient d'une étude clinique multicentrique prospective en ouvert, non contrôlée, qui visait également à évaluer l'efficacité et la sécurité de *Gamunex 10 %* dans le traitement des poussées de myasthénie. Au total, 49 patients ont été inclus dans l'étude clinique pour recevoir une dose totale unique de 2 g/kg de *Gamunex 10 %* sur deux jours consécutifs (dose de 1 g/kg par jour). Aucun patient positif pour l'anticorps MuSK n'a participé.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score QMG au jour 14 par rapport au score initial (jour 0). La variation moyenne du score QMG était de -6,4 pour la population évaluable, et de -6,7 pour la population de sécurité. L'analyse des résultats des critères d'efficacité secondaires et exploratoires (en analysant le score QMG, MG-ADL, et MG composite) a confirmé les résultats du critère principal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Lors d'une perfusion intraveineuse, l'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement disponible pour le patient recevant le produit.

Distribution

Elle se distribue relativement rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire ; après environ 3 à 5 jours, un équilibre s'est établi entre les compartiments intra- et extravasculaires.

Elimination

La demi-vie de l'immunoglobuline humaine normale, déterminée chez des patients atteints d'un syndrome d'immunodéficience primaire, est d'environ 35 jours, ce qui est plus que la demi-vie de 21 jours décrite dans la littérature chez des sujets sains. Cette demi-vie varie de patient à patient, particulièrement chez des patients atteints d'un syndrome d'immunodéficience primaire.

Les IgG et des complexes d'IgG sont détruits au niveau des cellules du système phagocytaire mononucléaire.

Population pédiatrique

Aucune différence des propriétés pharmacocinétiques n'est à prévoir dans la population pédiatrique.

Prophylaxie pré/post-exposition à la rougeole

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients sensibles concernant la prophylaxie pré/post-exposition à la rougeole.

Gamunex 10% répond au seuil minimum de spécification de la puissance des anticorps antirougeoleux de 0,36 x la norme du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La posologie est basée sur des calculs pharmacocinétiques tenant en compte le poids corporel, le volume sanguin et la demi-vie des immunoglobulines. Ces calculs prédisent un :

- Titre sérique à 13,5 jours = 270 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg). Cela fournit une marge de sécurité plus de deux fois supérieure au titre de protection de l'OMS de 120 mUI/ml.
- Titre sérique à 22 jours (t1/2) = 180 mIU/ml (dose : 0,4 g/kg)
- Titre sérique à 22 jours (t1/2) = 238,5 mUI/ml (dose : 0,53 g/kg - prophylaxie pré-exposition)

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des composants normaux du corps humain. Parce que l'administration d'immunoglobulines dans les études chez l'animal pouvant provoquer la formation d'anticorps, les données de sécurité préclinique sont limitées. L'administration de *Gamunex 10 %* à des animaux au cours d'études de toxicité aiguë et subaiguë n'a pas montré un risque particulier pour l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 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.

Le produit peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25°C), pendant une période unique de 6 mois au maximum. Dans ce cas, le produit est périmé à la fin de cette période de 6 mois. La nouvelle date de péremption doit être notée sur la boîte en carton. Néanmoins, la nouvelle date de péremption ne peut pas excéder la date de péremption originale. Après le produit doit être utilisé ou détruit. Une nouvelle conservation au réfrigérateur ou une congélation n'est pas possible.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution pour perfusion, en flacons de verre de type I ou II, munis de bouchons en chlorobutyle.

Présentations :

Chaque flacon de 10 ml contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale

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

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

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

Chaque flacon de 400 ml contient : 40 g d'immunoglobuline humaine normale

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant la perfusion, la solution de *Gamunex 10 %* doit être portée à température ambiante ou à température corporelle. La solution pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Des solutions troubles ou contenant des particules ne doivent pas être utilisées.

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

Après ouverture du flacon, le produit doit être administré immédiatement.

Une nouvelle conservation, même au réfrigérateur, n'est pas admise à cause des risques de contamination microbienne.

Si une dilution avant la perfusion est inévitable, une solution de glucose à 50 mg/ml peut être utilisée.

Ne pas diluer avec des solutés physiologiques salés.

L'administration simultanée de *Gamunex 10 %* et d'héparine à l'aide d'un cathéter mono-lumière doit être évitée.

Les lignes de perfusion de peuvent être rincées à l'aide d'une solution de glucose à 50 mg/ml ou d'une solution de chlorure de sodium (9 mg/ml) et ne doivent pas être rincées avec de l'héparine.

Les verrous d'héparine par lesquels *Gamunex 10 %* a été administré doivent être rincés à l'aide d'une solution de glucose à 50 mg/mL ou d'une solution de chlorure de sodium (9 mg/ml) et ne doivent pas être rincés avec de l'héparine.

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

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Straße
2260528 Francfort
Allemagne
Tél. : +49-69-660 593 100

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

Belgique

| | |
|----------|----------|
| BE337102 | (10 ml) |
| BE337111 | (50 ml) |
| BE337127 | (100 ml) |
| BE337136 | (200 ml) |
| BE494062 | (400 ml) |

Luxembourg

2006080019

- 0437873 (10 ml)
- 0437887 (50 ml)
- 0437891 (100 ml)
- 0437906 (200 ml)
- 0811297 (400 ml)

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

Date de première autorisation : 20 mars 2009

Date de dernier renouvellement : 8 juin 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2026

□ _____

Instructions pour la manipulation des flacons (flacons de 50 ml, 100 ml, 200 ml et 400 ml uniquement)

Les flacons sont fournis avec un ensemble étiquette - boucle (Fig. 1). Après insertion du perfuseur (Fig. 2), retourner le flacon et déplier la boucle de l'étiquette (Fig. 3). **Appuyer fermement avec les doigts pour créer un pli de chaque côté de la boucle** (Fig. 4). Suspendre le flacon par la boucle au pied à perfusion (Fig. 5)

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

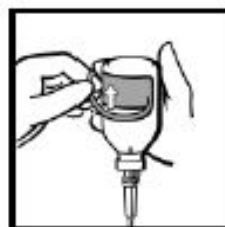


Fig. 4

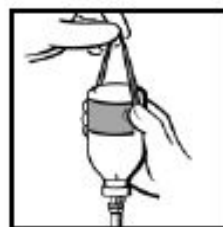


Fig. 5

