1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) 2,5 g, 5,0 g, 10,0 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV).

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) se présente comme une poudre et un solvant pour solution pour perfusion contenant (2,5g, 5,0g, 10,0g) immunoglobuline humaine normale (IgIV) par flacon.
GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) peut être reconstitué à l'aide d'eau stérilisée pour préparations injectables en une solution protéinée à 5 % (50 mg/ml) ou 10 % (100 mg/ml) contenant au moins 90 % d'immunoglobuline humaine normale G (IgG).

Répartition par sous-classe d'IgG: $IgG_1 \geq 63,0$ %
$IgG_2 \geq 21,8$ %
$IgG_3 \geq 5,4$ %
$IgG_4 \geq 0,2$ %

Teneur maximale en IgA: pas plus que 3 microgrammes par ml dans une solution à 5 %

Produit dérivé du plasma humain.

Excipients à effet notoire : chlorure de sodium, glucose monohydraté (voir rubrique 4.4).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.
GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) est une poudre/un bloc lyophilisé blanc ou jaune très pâle, substantiellement sans particules étrangères visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) dans les cas suivants:

- syndromes d'immunodéficience primaire (PID) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4)
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec des antibiotiques prophylactiques.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques
- SIDA congénital avec infections bactériennes récidivantes
- syndrome de Wiskott-Aldrich
- nouveau-nés de faible poids à la naissance.

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

- Thrombocytopénie immune primaire (purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) chez les patients à haut risque hémorragique ou en préopératoire afin de corriger la numération plaquettaire.
- Syndrome de Guillain et Barré. GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) n'est indiqué dans le syndrome de Guillain et Barré que chez les patients qui présentent un des symptômes suivants:
  - parésie progressive (le patient ne pouvant marcher seul plus de 10 mètres) ;
  - signes d'une atteinte respiratoire (observée cliniquement ou démontrée par la mesure de la capacité vitale au lit du patient) ;
  - signes de parésie buccopharyngée.
- Maladie de Kawasaki.
- Patients en période postopératoire

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif doit être initié et contrôlé sous la supervision d'un médecin spécialisé dans le traitement de l'immunodéficience.

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

En général, il est conseillé que les patients commençant une thérapie avec GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) ou passant d'une préparation IgIV à une autre débutent à une vitesse de perfusion plus basse pour augmenter progressivement jusqu'à la vitesse maximale s'ils ont toléré plusieurs perfusions à une vitesse de perfusion intermédiaire. Voir aussi rubrique 4.4.

Il est recommandé d'utiliser si possible des veines de la région cubitale antérieure pour GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) à 10 % afin de réduire la possibilité d'inconforts pour le patient sur le site de perfusion.

Dans le traitement substitutif, la posologie peut devoir être individualisée pour chaque patient en fonction de la pharmacocinétique et de la réponse clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif en cas de syndrome d'immunodéficience primaire

Le traitement doit avoir pour but d'assurer un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/l. Trois à six mois sont nécessaires après l'initiation du traitement pour instaurer un équilibre. La dose initiale recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel, suivie par au moins 0,2 g/kg de poids corporel toutes les trois à quatre semaines.

La dose requise pour atteindre un taux résiduel de 5 à 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel/mois. La fréquence d'administration varie de trois à quatre semaines une fois l'équilibre atteint. Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en association avec l'incidence d'infection. Pour réduire le taux d'infection, il peut être nécessaire d'augmenter les doses et de viser des taux résiduels plus élevés.

Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec des antibiotiques prophylactiques; hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique, enfants et adolescents porteurs du SIDA congénital et infections bactériennes récidivantes.

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

Infection chez les nouveau-nés de faible poids à la naissance

La posologie pour la prophylaxie des infections chez les nouveau-nés de faible poids peut être de 500 mg/kg de poids corporel chez les enfants âgés de moins de sept jours, renouvelée une semaine plus tard et puis tous les 14 jours pour obtenir un total de cinq perfusions ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si elle survient avant.

Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Pour le traitement d'infections et la prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte, le dosage est à mettre au point individuellement.
La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les taux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.

Thrombocytopénie immune primaire

Il existe deux schémas posologiques possibles :
• 0,8 à 1 g/kg administré le jour 1 ; cette dose peut être répétée une fois dans les 3 jours
• 0,4 g/kg administré chaque jour pendant deux à cinq jours.
Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours.

Maladie de Kawasaki

1,6 à 2,0 g/kg doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2,0 g/kg en dose unique, en association avec de l'acide acétylsalicylique.

Patients en période postopératoire

La posologie pour la prévention des infections chez les patients en période postopératoire peut être de 400 mg/kg/semaine pour un maximum de quatre perfusions ou jusqu'à la sortie de l'unité de soins intensifs chirurgicaux si elle survient avant.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant.

Indication	Posologie	Rythme des injections
Traitement substitutif en cas de syndrome d'immunodéficience primaire	- dose de charge: 0,4 – 0,8 g/kg - dose d'entretien: 0,2 – 0,8 g/kg	toutes les trois à quatre semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Traitement substitutif en cas de syndrome d'immunodéficience secondaire	0,2 – 0,4 g/kg	toutes les trois à quatre 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 trois à quatre semaines
Nouveau-nés de faible poids à la naissance (âgés de moins de sept jours)	500 mg/kg	une injection renouvelée une semaine plus tard et puis tous les 14 jours pour obtenir un total de cinq perfusions ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si elle survient avant

Indication	Posologie	Rythme des injections
Hypogammaglobulinémie (< 4g/l) chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	0,2 – 0,4 g/kg	toutes les trois à quatre semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l.
- traitement d'infections et prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte		chaque semaine en démarrant sept jours avant la transplantation pour terminer trois mois après celle-ci
- déficit persistant de la production d'anticorps		chaque mois jusqu'à obtention d'un taux d'anticorps normal
Traitement immunomodulateur :		
- Thrombocytopénie immune primaire (purpura thrombocytopénique idiopathique)	0,8 – 1,0 g/kg	le premier jour, répété éventuellement une fois dans les trois jours
	ou	
	0,4 g/kg/jour	pendant deux à cinq jours
- Syndrome de Guillain et Barré	0,4 g/kg/jour	pendant cinq jours
- Maladie de Kawasaki	1,6 – 2,0 g/kg	en plusieurs doses pendant deux à cinq jours en association avec de l'acide acétylsalicylique
	ou	
	2,0 g/kg	en dose unique en association avec de l'acide acétylsalicylique
Patients en période postopératoire	400 mg/kg	hebdomadaire, soit pour un maximum de quatre perfusions soit jusqu'à la sortie de l'unité de soins intensifs chirurgicaux si elle survient avant

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Il est recommandé d'utiliser si possible des veines de la région cubitale antérieure pour GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) à 10 % afin de réduire la possibilité d'inconforts pour le patient sur le site de perfusion.

Par voie intraveineuse, des doses de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) à 5 % (50 mg/ml) administrées à raison de 0,5 ml/kg de poids corporel /h sont recommandées au début. Si le débit de perfusion est bien toléré, la dose peut être graduellement augmentée, jusqu'à un maximum de 8 ml/kg/h. Les patients qui tolèrent la solution de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) à 5 %, peuvent recevoir la solution de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) à 10 %, administrées à raison de 0,5 ml/kg de poids corporel /h au début. Si cette dose n'entraîne pas des effets indésirables chez le patient la dose peut être graduellement augmentée, jusqu'à un maximum de 8 ml/kg de poids corporel/h.

En général, il est conseillé que les patients commençant une thérapie avec GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) ou passant d'une préparation IgIV à une autre débutent à une vitesse de perfusion plus basse pour augmenter progressivement jusqu'à la vitesse maximale s'ils ont toléré plusieurs perfusions à une vitesse de perfusion intermédiaire. Voir aussi rubrique 4.4.

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier chez les patients qui présentent des anticorps anti-IgA. Cependant, GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) ne contient pas plus que 3 microgrammes IgA par ml dans une solution de 5 %. GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) est contre-indiqué chez les patients présentant des réactions anaphylactiques connues ou d'hypersensibilité graves au GAMMAGARD S/D avec < 3 microgrammes/ml IgA dans une solution 5 %.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Certains effets indésirables tels que maux de tête et rougeur peuvent être associés à la vitesse de perfusion. Les symptômes disparaissent normalement très vite après le ralentissement ou l'arrêt de la perfusion. La perfusion peut ensuite être reprise à une vitesse qui ne résulte pas en une réapparition des symptômes (voir rubrique 4.8). Le débit recommandé à la rubrique 4.2., "Mode d'administration", doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion, afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Certains effets indésirables peuvent se manifester plus fréquemment:

- chez les patients présentant une hypo- ou agammaglobulinémie avec ou sans déficit en IgA;
- chez les patients en particulier les patients immunodéficients qui reçoivent les immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un passage d'une préparation IgIV à une autre ou si l'intervalle de temps depuis la dernière perfusion est long.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées:

- en s'assurant que les patients ne sont pas sensibles aux immunoglobulines humaines normales, ce qui se fait par la perfusion lente du produit dans un premier temps (0,5 ml/kg/h).
- en assurant une surveillance étroite des patients afin de repérer tout symptôme pendant toute la période de perfusion. En particulier, les patients recevant les immunoglobulines humaines normales pour la première fois, les patients passant d'une préparation d'IgIV à une autre ou les patients chez qui un long intervalle sépare deux administrations d'immunoglobulines humaines normales feront l'objet d'une surveillance étroite lors de la première perfusion et dans la première heure qui suivra celle-ci afin de repérer toute manifestation indésirable potentielle. Tous les autres patients seront observés pendant au moins 20 minutes après l'administration du produit.
- en tenant compte de la teneur en glucose (contenu maximal de 0,4 g/g d'IgG) en cas de diabète latent (étant donné qu'une glycosurie temporaire pourrait survenir), de diabète installé ou chez les patients qui suivent un régime pauvre en sucres.

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

- une hydratation adéquate avant et après le début de la perfusion d'IgIV;
- un contrôle du débit urinaire;
- un contrôle des taux de créatinine sérique;

- éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

Devant tout effet indésirable, il faut soit réduire la vitesse de perfusion, soit arrêter la perfusion. Le traitement requis dépend de la nature et de la gravité de l'effet indésirable.
En cas de choc, les standards médicaux actuels pour le traitement de choc doivent être observés.

Hypersensibilité
Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent se manifester dans les très rares cas de déficit sélectif en IgA associés à des anticorps anti-IgA.

Déficit sélectif en IgA
IgIV n'est pas indiqué chez des patients atteints d'un déficit sélectif en IgA lorsque le déficit en IgA est la seule anomalie. Ces patients doivent uniquement être traités si leur déficit en IgA est associé à une immunodéficience pour laquelle un traitement d'immunoglobulines par voie intraveineuse est clairement indiqué.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent induire une réaction anaphylactique associée à une chute de la tension artérielle, même chez des patients qui avaient présenté une bonne tolérance à un traitement antérieur d'immunoglobulines humaines normales.
Les patients avec des anticorps IgA ou avec des déficits en IgA qui font partie d'une maladie immunodéficitaire primaire sous-jacente pour laquelle un traitement par IgIV est indiqué peuvent connaître un risque accru de réactions anaphylactiques. Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés avec l'utilisation de d'IgIV même s'il contient de faibles taux d'IgA (voir rubrique 4.8.). Les patients qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité grave doivent être traités par IgIV avec la plus grande prudence et dans un environnement où un soutien est disponible en cas de réactions menaçant le pronostic vital.

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) n'est pas indiqué chez les patients souffrant d'un déficit sélectif en IgA où le déficit en IgA est la seule anomalie préoccupante. Ces patients doivent être traités exclusivement si leur déficit en IgA est associé à une immunodéficience pour laquelle un traitement par immunoglobuline intraveineuse est clairement indiqué.

L'immunoglobuline intraveineuse doit être administrée avec la plus grande précaution aux patients ayant montré une réaction d'hypersensibilité grave et dans un environnement capable de traiter des réactions mettant en danger la vie du patient.

Evénements thromboemboliques
Il existe une preuve clinique d'un lien entre l'administration d'IgIV (y compris GAMMAGARD S/D) et des événements thromboemboliques, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risque. La prudence est de rigueur lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants pour d'épisodes thrombotiques, tels que l'âge avancé, l'hypertension, les multiples facteurs de risque cardiovasculaires, la diminution du débit cardiaque, l'utilisation d'estrogènes, les cathéters intravasculaires à demeure, troubles d'hypercoagulation, le diabète et chez les patients possédant des antécédents de maladies vasculaires (comme l'Athérosclérose), ou d'épisodes thrombotiques ou thromboemboliques, chez les patients atteints de réactions thrombophiliques acquises ou héréditaires, chez les patients subissant des périodes d'immobilisation prolongées, chez les patients sévèrement hypovolémiques et chez les patients ayant des maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine (par exemple déshydratation ou paraprotéines).Chez les patients présentant un risque d'effets indésirables thromboemboliques, GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) doit être administré avec un débit de perfusion et une dose minimum.

Insuffisance rénale aiguë - Problèmes rénaux :
Des événements indésirables rénaux sévères ont été signalés chez des patients recevant un traitement par IgIV, plus particulièrement avec les produits contenants du sucrose (GAMMAGARD S/D ne contient pas de sucrose). Il s'agissait d'insuffisance rénale aiguë (rapporté avec GAMMAGARD S/D), de nécrose tubulaire

aiguë, de néphropathie tubulaire proximale et de néphrose osmotique. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, notamment l'insuffisance rénale préexistante, le diabète, l'hypovolémie, la surcharge pondérale, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans sepsie, hyperviscosité, paraprotéinémie.

En cas de troubles de la fonction rénale, une interruption du traitement par IgIV doit être envisagée.
Bien qu'un dysfonctionnement rénal et une insuffisance rénale aiguë aient été signalés pour de nombreux produits à base d'IgIV enregistrés, contenant différents excipients tels que le sucrose, le glucose et le maltose, la plus grande partie du nombre total de cas signalés est attribuée aux produits qui utilisent du sucrose en tant que stabilisateur. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits à base d'IgIV ne contenant pas de sucrose peut être envisagée. GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) ne contient pas de sucrose ou de maltose.

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables thromboemboliques, les IgIV doivent être administrées avec un débit de perfusion et une dose minimum.

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)
Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été enregistrés chez des patients traités par IgIV.

Méningite aseptique (AMS)
Des cas de syndrome de méningite aseptique (AMS) ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV (y compris GAMMAGARD S/D). L'arrêt du traitement par IgIV peut entraînerune rémission de l'AMS en plusieurs jours, sans séquelles. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et deux jours après le traitement par IgIV.
− Les tests du liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm^3, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.
− L'AMS peut survenir plus fréquemment chez les femmes.

Anémie hémolytique
Les médicaments à base d'IgIV peuvent contenir des anticorps à des groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et d'induire le recouvrement in vivo des globules rouges par des immunoglobulines, ce qui entraîne une réaction antiglobuline directe positive et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer à la suite d'un traitement par IgIV en raison de la séquestration accrue de globules rouges. Les receveurs d'IgIV doivent être suivis pour déceler les signes cliniques et les symptômes d'une hémolyse éventuelle (voir aussi rubrique 4.8).

Interférence avec les examens sérologiques
Après la perfusion d'immunoglobulines humaines normales, l'augmentation transitoire des divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut donner des résultats anormalement positifs dans les examens sérologiques par exemple hépatite A, hépatite B, rougeole et varicelle.

La transmission passive d'anticorps contre les antigènes des érythrocytes A, B et D, par exemple, peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps globulaires, par exemple les tests de recherche des anticorps anti-globule rouges (test de Coombs direct).

L'administration de GAMMAGARD S/D peut entraîner des résultats faussement positifs dans les dosages qui dépendent de la détection de bêta-D-glucanes pour le diagnostic des infections fongiques ; cette situation peut persister dans les semaines qui suivent la perfusion du produit.

Agents transmissibles
GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) est préparé à partir de plasma humain. Les mesures standards pour éviter les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, le screening des dons individuels et des pools de plasma pour des marqueurs spécifiques d'infection et l'inclusion d'étapes de production efficaces pour l'inactivation/l'élimination de virus. Malgré ces précautions, lorsque des médicaments préparés à base de

sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci est également valable pour les virus inconnus ou émergents et pour d'autres pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour 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), ainsi que pour les virus non enveloppés de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19
L'expérience clinique est rassurante en ce qui concerne l'absence de transmission de l'hépatite A ou du parvovirus B19 par des immunoglobulines et on présume également que la concentration en anticorps contribue de manière importante à la sécurité virale.

Hyperprotéinémie
Une hyperprotéinémie et une viscosité accrue du sérum peuvent apparaître chez des patients suivant un traitement par IgIV.

Précautions supplémentaires
GAMMAGARD S/D contient des anticorps à des groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et d'induire le recouvrement in vivo des globules rouges par des immunoglobulines, ce qui entraîne une réaction antiglobuline directe positive (Coombs test). Une anémie hémolytique peut se développer à la suite d'un traitement par GAMMAGARD S/D en raison de la séquestration accrue de globules rouges; une hémolyse aiguë, compatible avec une hémolyse intravasculaire, a été rapportée. Les receveurs d'IgIV doivent être suivis pour déceler les signes cliniques et les symptômes d'une hémolyse éventuelle (voir aussi rubrique 4.8).
Les facteurs de risque suivants peuvent être associés au développement d'une hémolyse : doses élevées (administration unique ou doses réparties sur plusieurs jours) et groupe sanguin autre que O.
Un état inflammatoire sous-jacent peut augmenter le risque d'hémolyse, mais son rôle est incertain.

Veiller à une hydratation adéquate avant l'administration. Surveiller les signes et symptômes de thrombose et évaluer la viscosité sanguine chez les patients à risque d'hyperviscosité.

Des cas d'œdèmes pulmonaires non cardiogéniques (œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel ou TRALI) ont été observés chez des patients suivant un traitement par IgIV.

Glucose
Une solution 5 % de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) contient environ 20 mg de glucose par ml (400 mg de glucose par g d'IgG). Ce qui signifie qu'un patient de 70 kg qui reçoit 1 g de GAMMAGARD S/D par kg de poids corporel aura un apport de 28 g de glucose (112 calories). La teneur en glucose doit être prise en compte en cas de diabète latent (étant donné qu'une glycosurie temporaire pourrait survenir), de diabète installé ou chez les patients qui suivent un régime pauvre en sucres.
Pour une insuffisance rénale aiguë, voir ci-dessus.

Sodium
Ce médicament contient 668 mg de sodium par flacon (10 g), ce qui équivaut à 34 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Le taux de sodium dans la dose quotidienne maximale peut dépasser la dose quotidienne recommandée de sodium alimentaire chez les patients suivant un régime pauvre en sodium. Chez ces patients, le taux de sodium provenant du produit doit être calculé et pris en compte lors du calcul de l'apport de sodium alimentaire. Une solution 5 % de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) contient environ 0,85 mg/ml de sodium ou environ 67,8 mg de sodium par gramme IgG ce qui signifie qu'un patient de 70 kg qui reçoit 1 g de GAMMAGARD S/D par kg de poids corporel aura un apport de 4676 mg de sodium.

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

Vaccins à virus vivants atténués
Pendant une période allant de six semaines à trois mois, l'administration d'immunoglobulines humaines normales peut diminuer l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après l'administration de ce produit, il convient d'attendre trois mois avant de vacciner avec un vaccin à virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister jusqu'à un an. Par conséquent, un contrôle de l'état des anticorps devrait être fait chez les patients recevant un vaccin contre la rougeole.

Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La sécurité de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) pendant la grossesse et l'allaitement n'a été établie dans aucun essai contrôlé à l'heure actuelle. Il est avéré que les médicaments à base d'IgIV administrés à la mère traversent la barrière placentaire, particulièrement lors du troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère néanmoins qu'il ne faut s'attendre à aucun effet néfaste sur l'évolution de la grossesse, sur le fœtus et sur le nouveau-né.

Les produits IgIV administrés à la mère traversent apparemment davantage le placenta au cours du troisième trimestre.

Le produit ne devrait, dès lors, être prescrit qu' après une évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin aux femmes enceintes et aux mères allaitantes.

Allaitement
La sécurité de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) pendant l'allaitement n'a été établie dans aucun essai contrôlé à l'heure actuelle.
Les immunoglobulines sont excrétées par le lait et protègent le nouveau-né des pathogènes ayant un point de pénétration par voie muqueuse.

Fertilité
L'expérience clinique relative aux immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fécondité n'est attendu. Les effets de GAMMAGARD S/D sur la fertilité n'ont pas été établis dans des essais cliniques contrôlés.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Avec les immunoglobulines humaines normales à administrer par intraveineusedes effets indésirables tels que frissons, maux de tête, fièvre, étourdissement, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension et des douleurs modérées dans le bas du dos peuvent se produire occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une baisse soudaine de la tension artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, y compris lorsque le patient n'a montré aucune hypersensibilité lors d'une administration précédente.

De rares cas de réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ont été observés avec l'immunoglobuline humaine normale.

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

Très rarement: des événements thromboemboliques ont été signalés comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.

Il existe une preuve clinique d'un lien possible entre l'administration d'IgIV et le développement éventuel des événements thrombotiques. La cause exacte de ce lien est inconnue. C'est pourquoi il faut être prudent lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV aux patients qui présentent des prédispositions dues à une maladie cardiovasculaire ou à des réactions thrombotiques. L'analyse de rapports d'effets indésirables montre qu'une vitesse de perfusion élevée peut être un facteur de risque favorisant les événements vasculaires occlusifs.

Des effets indésirables ont été découverts lors d'une étude clinique pivot de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) et d'une étude de phase 4 évaluant la sécurité aiguë et la sécurité à moyen terme de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent). Les effets indésirables rapportés dans les deux études et ultérieurement sont résumés et classifiés selon la classification et la fréquence des systèmes d'organes MedDRA reprises dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Le tableau récapitulatif présenté ci-dessous fait référence à la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préféré).

La fréquence a été définie selon les critères suivants: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Effets indésirables avec GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent)		
Classe MedDRA de systèmes d'organes	**Terminologie MedDRA (Version 19.0)**	**Fréquence des effets indésirables ***
Infections et infestations	grippe	peu fréquent
	méningite aseptique	fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	hémolyse, anémie, thrombocytopénie, lymphadénopathie	fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	choc anaphylactique, réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, hypersensibilité	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	diminution de l'appétit	peu fréquent
Affections psychiatriques	anxiété, agitation	peu fréquent
	impatience	fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	maux de tête	fréquent
	léthargie	peu fréquent
	accidents vasculaires cérébraux, ictus, accident ischémique transitoire, convulsions, migraine, étourdissements, syncope, paresthésie, tremblements,	fréquence indéterminée
Affections oculaires	vue trouble	peu fréquent

Effets indésirables avec GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent)		
Classe MedDRA de systèmes d'organes	**Terminologie MedDRA (Version 19.0)**	**Fréquence des effets indésirables ***
	thrombose veineuse rétinienne, trouble visuel, douleurs oculaires, photophobie	fréquence indéterminée
Affections cardiaques	palpitations	peu fréquent
	infarctus du myocarde, cyanose, tachycardie, bradycardie	fréquence indéterminée
Affections vasculaires	bouffée congestive	fréquent
	fluctuation de la tension artérielle	Peu fréquent
	thrombose artérielle, thrombose de la veine cave, thrombose veineuse profonde, thrombophlébite, hypotension, hypertension, pâleur	fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnées, épistaxis	peu fréquent
	Embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, hypoxie, bronchospasme, respiration sifflante, hyperventilation, sensation de gorge serrée, toux	fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Vomissements, nausées	Fréquent
	diarrhée, stomatite, douleurs dans le haut de l'abdomen, inconfort abdominal,	peu fréquent
	douleurs abdominales, dyspepsie	fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	hépatite (hépatite non infectieuse)	fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, prurit, sueurs froides, hyperhidrose	peu fréquent
	angiœdème, dermatite, érythème, rash	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	mal au dos, spasmes musculaires, extrémités douloureuses	peu fréquent
	arthralgie, myalgie	fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale	fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, frissons, pyrexie	Fréquent
	douleurs thoraciques, malaise, douleurs, oppression gêne thoracique, sensations anormales, sensation de froid, sensation de chaleur, syndrome grippal , érythème au site de perfusion, extravasation au site de perfusion, douleur au site de perfusion	peu fréquent
	réactions au site de perfusion, asthénie, œdème,	fréquence indéterminée
Investigations	augmentation de la tension artérielle,,	peu fréquent
	test de Coombs direct positif	fréquence indéterminée

***** Basée sur le pourcentage par perfusions.

La méningite aseptique a été rapportée en association avec un traitement par IgIV (comprenant GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent)). Une interruption du traitement par IgIV a entraîné une rémission de la méningite aseptique en quelques jours sans laisser de séquelles. Cet effet indésirable se manifeste généralement entre quelques heures et deux jours après le traitement par IgIV.
- Des études du liquide céphalorachidien sont fréquemment positives avec une pléocytose jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm^3, principalement du type granulocytes, et des niveaux élevés de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.

- La méningite aseptique peut apparaître plus fréquemment en association avec un traitement à base de doses élevées (2 g/kg) d'IgIV.

Une anémie hémolytique peut se développer après un traitement par IgIV (comprenant GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent)). Les produits IgIV peuvent contenir des anticorps de groupe sanguin qui peuvent agir comme hémolysines et entraîner le recouvrement in vivo des globules rouges par l'immunoglobuline, provoquant une réaction antiglobuline directe positive et, dans des cas rares, une hémolyse.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou

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

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 2478 5592

Link pour le formulaire :
https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9. Surdosage

Le surdosage peut conduire à une surcharge de liquide et à une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, y compris les personnes âgées ou les personnes présentant une déficience rénale ou cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: sérum immun et immunoglobulines: immunoglobulines, humaines normales, pour administration intravasculaire.
Code ATC: J06BA02.

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) contient principalement des immunoglobulines G (IgG) intactes sur le plan fonctionnel, avec un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) contient les anticorps d'IgG que l'on retrouve dans la population normale. Elles sont généralement préparées à partir d'un pool de plasma provenant d'au moins 1000 dons. Elles contiennent une distribution de sous-classes d'immunoglobulines G proportionnellement proche de celle contenue dans le plasma humain natif. Des doses adéquates de ce médicament peuvent ramener à la normalité des taux d'immunoglobulines G anormalement bas.
Le mécanisme d'action dans des indications autres que le traitement substitutif n'est pas encore parfaitement élucidé, mais inclut des effets immunomodulateurs.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) a une biodisponibilité immédiate et complète dans la circulation du bénéficiaire après son administration par voie intraveineuse. Il est distribué relativement vite entre le plasma et le fluide extravasculaire de sorte qu'après trois à cinq jours environ, l'équilibre est atteint entre les compartiments intravasculaires et les compartiments extravasculaires.
La demi-vie de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) est d'environ 24 jours. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, en particulier dans l'immunodéficience primaire.

Les IgG et les complexes d'IgG sont métabolisés dans les cellules du système réticuloendothélial.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain.

Tester la toxicité d'une dose unique est sans intérêt vu que de plus hautes doses surchargent le système. Tester la toxicité de doses répétées chez l'animal n'est pas réalisable à cause des interférences liées au développement d'anticorps.

Vu que l'expérience clinique ne permet pas de suspecter un effet oncogène ou mutagène des immunoglobulines humaines normales, des expérimentations, plus particulièrement auprès d'espèces hétérologues, ne semblent pas nécessaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre:

- albumine humaine (0,06 g/g IgG);
- glycine;
- chlorure de sodium;
- glucose monohydraté;

Solvant:

- eau stérilisée pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.
Il est recommandé que GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) soit administré séparément des autres médicaments que le patient pourrait recevoir.

6.3. Durée de conservation

2 ans.
La stabilité chimique et physique de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) reconstitué a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement, les conditions et temps de conservation de GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) reconstitué antérieures à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures à une température de 2°C à 8°C, lorsque la reconstitution a eu lieu dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas utiliser GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le concentré lyophilisé et le solvant sont fournis dans un flacon (type I, EP) en verre clair, contenant une seule dose. Chaque flacon porte un bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium avec partie centrale amovible.

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) est disponible en flacons de 2,5 g, 5,0 g et 10,0 g.

Chaque emballage de 2,5 g, 5,0 g et 10,0 g contient le solvant (50 ml, 96 ml, 192 ml respectivement), un dispositif de transfert stérile et un set d'administration stérile avec filtre.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce produit doit être amené à la température ambiante ou corporelle avant l'utilisation.
L'administration du produit doit débuter dans les deux heures qui suivent la reconstitution.

Le produit reconstitué devrait être inspecté visuellement avant l'administration, afin de détecter la présence de toute particule et de toute décoloration. La solution devrait être limpide ou légèrement opalescent et la solution incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser les solutions qui sont troubles ou qui contiennent un sédiment.

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) doit, avant administration intraveineuse, être reconstitué à l'aide du volume adéquat d'eau stérilisée pour préparations injectables (solvant), fourni dans chaque emballage.

Reconstitution – Utiliser une technique aseptique.

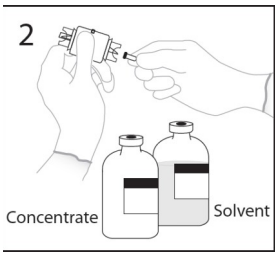
Emballages de 2,5 g, 5,0 g et 10,0 g

Amener GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) et l'eau stérilisée pour préparations injectables (solvant) à température ambiante. Maintenir cette température jusqu'à ce que le produit soit complètement dissout.

A. Solution à 5 %

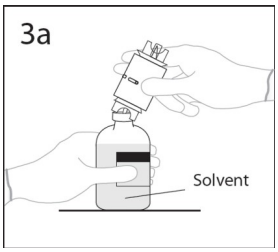
1. Enlever la capsule des flacons et nettoyer les bouchons avec une solution germicide.

2. Enlever la capsule du perforateur d'une des extrémités du dispositif de transfert. Ne pas toucher le perforateur.



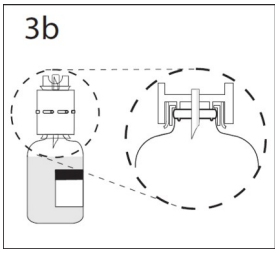
3a. Disposer le flacon de solvant sur une surface plane. Enfoncer le perforateur dénudé du dispositif de transfert à travers la partie centrale du bouchon de ce flacon.

Attention: Si la partie centrale du bouchon n'est pas percée, celui-ci pourrait se détacher.



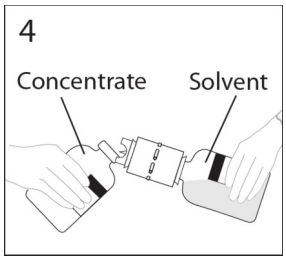
3b. Appliquer une pression ferme au dispositif de transfert pour s'assurer que le collier du flacon s'encastre à fond dans celui-ci.

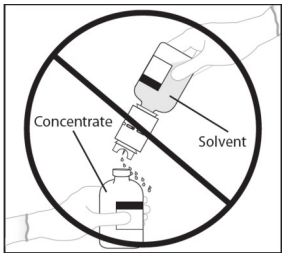
Enlever la capsule du perforateur de l'autre extrémité du dispositif tout en maintenant le dispositif. Ne pas toucher le perforateur.



4. Maintenir le flacon de solvant dans lequel est enfoncé le dispositif de transfert incliné tout contre le flacon de concentré afin d'éviter toute déperdition de solvant.

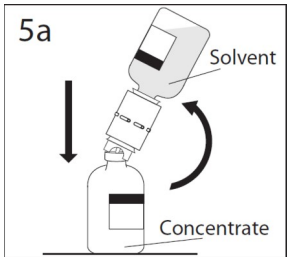
Note: Ne pas retourner complètement le flacon de solvant, car ceci pourrait entraîner une déperdition de solvant.



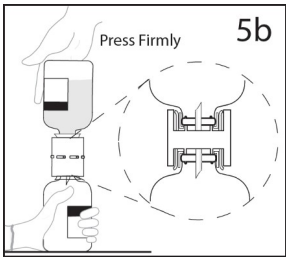


5a. Percer la partie centrale du bouchon du flacon de concentré tout en **retournant rapidement le flacon de solvant** afin d'éviter toute déperdition de solvant.

Attention: Si la partie centrale du bouchon n'est pas percée, celui-ci pourrait se détacher et le vide pourrait se combler.

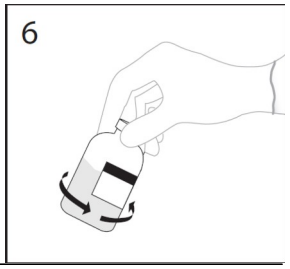


5b. Appliquer une pression ferme au flacon de solvant pour s'assurer que le collier du flacon de concentré s'encastre à fond dans le dispositif de transfert.



6. Lorsque tout le solvant est transféré, retirer le dispositif de transfert et le flacon vide de solvant. Retourner doucement, et immédiatement, le flacon de concentré pour que le contenu se dissolve complètement.

Attention: Ne pas secouer et éviter la formation de mousse.



Eliminer le dispositif de transfert après usage unique.

B. Solution à 10 %

1. Enlever la capsule des flacons et nettoyer les bouchons avec une solution germicide.
2. Retirer la moitié de la quantité de solvant pour reconstituer une solution à 10 %. Consulter le tableau 2 pour connaître la quantité de solvant **devant être retirée du flacon** avant de fixer le dispositif de transfert à celui-ci pour reconstituer une solution à 10 %. Aspirer, en utilisant une technique aseptique, la quantité de solvant superflue dans une seringue hypodermique stérile et une aiguille. Eliminer la seringue remplie et l'aiguille.
3. Suivre les étapes 2 à 6 décrites sous rubrique A avec la quantité résiduelle du flacon de solvant.

Tableau 2: Quantité de solvant à retirer

Concentration	Flacon de 2,5 g	Flacon de 5,0 g	Flacon de 10,0 g
5 %	**Pour reconstituer une solution à 5 %, ne pas retirer de solvant.**		
10 %	25 ml	48 ml	96 ml

Injection – Utiliser une technique aseptique – emballages de 2,5 g, 5,0 g et 10,0 g

Utiliser le set d'administration fourni dans chaque emballage.

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

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

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:
Takeda Belgium, L. Da Vincilaan 7, 1930 Zaventem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) 2,5 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion: BE 176242.
GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) 5,0 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion: BE 176215.
GAMMAGARD S/D (Solvent/Detergent) 10,0 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion: BE 176233.

Mode de délivrance

Sur prescription médicale.

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

Date de première autorisation: 16 juillet 1996.
Date de dernier renouvellement: 18 juillet 2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2021

Date d'approbation du texte : 10/2021