

MENTIONS LÉGALES

FLEBOGAMMA DIF 50mg/mL, solution pour perfusion

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Flebogamma DIF 50 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient :

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)50 mg
(pureté de l'IgG d'au moins 97 %)

Chaque flacon de 10 ml contient : 0,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 50 ml contient : 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 ml contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 ml contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 400 ml contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

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

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 28,5 %

IgG₃ 2,7 %

IgG₄ 2,2 %

Le titre minimal d'IgG contre le virus de la rougeole est de 4,5 UI/ml.

La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml.

Produite à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient à effet notoire :

Un ml contient 50 mg de D-sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

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

Flebogamma DIF est isotonique, avec une osmolalité comprise entre 240 et 370 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps.
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un **défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré**, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.

* DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques.

Prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) à risque chez lesquels l'immunisation active est contre-indiquée ou n'est pas recommandée.

Il convient également de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses dans la prophylaxie de la rougeole pré- et post-exposition et l'immunisation active.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.
- 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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IgIV doit être instauré et contrôlé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du déficit immunitaire.

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

La dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale, un ajustement de la dose calculée en fonction du poids peut être nécessaire. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l ou dans la fourchette de référence pour la tranche d'âge. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel d'IgG de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle posologique est de 3 à 4 semaines lorsque l'état d'équilibre est atteint.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour réduire le taux d'infections bactériennes, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'atteindre des taux résiduels plus élevés.

Traitement substitutif des 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 trois à quatre semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction 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 nécessaire chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne développe pas d'infection.

Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition

Prophylaxie post-exposition

En cas d'exposition d'un patient sensible au virus de la rougeole, une dose de 0,4 g/kg administrée le plus tôt possible, et dans les 6 jours suivant l'exposition, devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines. Le titre sérique doit être contrôlé après 2 semaines et documenté. Une dose supplémentaire de 0,4 g/kg, pouvant être administrée une fois après 2 semaines, peut être nécessaire pour maintenir le titre sérique > 240 mUI/ml.

Si un patient atteint de DIP ou de DIS a été exposé au virus de la rougeole et reçoit régulièrement des transfusions d'IgIV, l'administration d'une dose supplémentaire d'IgIV le plus tôt possible, et dans les 6 jours suivant l'exposition, doit être envisagée. Une dose de 0,4 g/kg devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 2 semaines.

Prophylaxie pré-exposition

Si un patient atteint de DIP ou de DIS présente un risque de future exposition au virus de la rougeole alors qu'il reçoit une dose d'entretien d'IgIV inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois à 0,53 g/kg. Elle devrait conférer un titre sérique d'anticorps contre le virus > 240 mUI/ml pendant au moins 22 jours après la perfusion.

Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de :

Thrombocytopénie immune primaire

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg le premier jour ; cette dose peut être répétée une fois dans les trois jours ;
- 0,4 g/kg par 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 (le traitement peut être répété en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

2 g/kg administrés en dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement associé par l'acide acétylsalicylique.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

Dose initiale : 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours consécutifs.

Doses d'entretien : 1 g/kg 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 interrompu.

Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissée à la discrétion des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. La posologie et les intervalles d'administration peuvent être adaptés au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Dose initiale : 2 g/kg répartie sur 2 à 5 jours consécutifs.

Doses 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 interrompu.

Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissée à la discrétion des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. La posologie et les intervalles d'administration peuvent être adaptés au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
<u>Traitement substitutif :</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 de la rougeole pré-/post-exposition :</u>		
Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque	0,4 g/kg	Le plus tôt possible, et dans les 6 jours, la perfusion pouvant être répétée une fois après 2 semaines pour maintenir le titre sérique d'anticorps contre le virus de la rougeole > 240 mUI/ml

Prophylaxie post-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,4 g/kg	En plus du traitement d'entretien, administration d'une dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition
Prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints de DIP ou de DIS	0,53 g/kg	Si le patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines, la dose doit être augmentée à au moins 0,53 g/kg une fois
<u>Traitement immunomodulateur :</u>		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg	Le jour 1, avec possibilité de répéter le traitement dans les 3 jours
	ou 0,4 g/kg/j	Pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/j	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 plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours
	Dose d'entretien : 1 g/kg	Toutes les 3 semaines en doses réparties sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale : 2 g/kg	En plusieurs 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 en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours

Population pédiatrique

Flebogamma DIF 50 mg/ml est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 2 ans (voir rubrique 4.3). La posologie chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction du résultat clinique dans les pathologies susmentionnées.

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 cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Flebogamma DIF 50 mg/ml doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,01 à

0,02 ml/kg/min pendant les 30 premières minutes. Voir rubrique 4.4. En cas de survenue d'un effet indésirable, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Si la perfusion est bien tolérée, le débit peut être accéléré progressivement jusqu'à un maximum de 0,1 ml/kg/min.

4.3 Contre-indications

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

Intolérance au fructose héréditaire (voir rubrique 4.4).

Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire (IFH) peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale ; par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament.

Patients présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut provoquer une anaphylaxie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sorbitol

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent mettre la vie du patient en danger et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Traçabilité

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

Précautions d'emploi

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

- ne présentent pas d'hypersensibilité aux immunoglobulines humaines normales en administrant la première fois le produit lentement (à un débit de 0,01 à 0,02 ml/kg/min) ;
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, lors d'un changement d'immunoglobulines humaines normales ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion, ces patients doivent être surveillés dans un environnement sécurisé pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables et de garantir qu'un traitement d'urgence peut être administré immédiatement en cas de problème. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

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

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : NOVEMBRE 2023
DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LEGALES : NOVEMBRE 2024- V.1

REF 2411-v.1_ML FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml

- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas d'effets indésirables, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

Réaction liée à la perfusion

Certains effets indésirables (ex. céphalées, bouffées vasomotrices, frissons, myalgies, respiration sifflante, tachycardie, douleur au bas du dos, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être strictement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés et attentivement observés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme. Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, en cas de changement d'immunoglobulines humaines normales ou de long délai depuis la perfusion précédente ;
- 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 :

- présentant des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ;
- qui avaient toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines normales.

En cas de choc, le traitement habituel d'un choc doit être instauré.

Événements thromboemboliques

Cliniquement, l'existence d'un lien est reconnue entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine provoquée par un apport important en immunoglobulines chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises en cas de prescription et d'administration d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique préexistants (âge avancé, hypertension, diabète sucré, et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients présentant une thrombophilie acquise ou héréditaire, patients immobilisés durant des périodes prolongées, patients sévèrement hypovolémiques et patients atteints de maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant un risque d'événement indésirable thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, par exemple insuffisance rénale

préexistante, diabète, hypovolémie, surpoids, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge de plus de 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque potentiel accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau à des intervalles réguliers. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles. 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 associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant sont responsables de la plus grande part de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de formulations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Flebogamma DIF ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltose.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de SMA ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome débute généralement dans les quelques heures à 2 jours suivant l'administration d'IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont souvent positives, avec une pléiocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et un taux de protéines élevé allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas de traitement par IgIV à dose élevée (2 g/kg).

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

L'arrêt du traitement par IgIV a permis une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

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

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

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés chez des patients traités par 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 1 à 2 heures. Par conséquent, les patients traités par IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être immédiatement arrêtée en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital nécessitant une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.

Interférence avec les tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du taux des anticorps transférés passivement peut entraîner des résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

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

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, le dépistage des dons individuels et des pools de plasma pour rechercher des marqueurs spécifiques d'infection ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des 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), et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA (virus de l'hépatite A) et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

Il est fortement recommandé que chaque fois que Flebogamma DIF est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 7,35 mg de sodium par 100 ml, ce qui équivaut à 0,37 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium recommandée par l'OMS pour un adulte.

Population pédiatrique

Il est recommandé de surveiller les signes vitaux lors de l'administration de Flebogamma DIF chez les patients pédiatriques.

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

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut diminuer, pendant une période allant de 6 semaines à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de trois mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccin. Dans le cas de la rougeole, cette diminution de l'efficacité peut persister pendant 1 an. Par conséquent, le taux d'anticorps doit être contrôlé chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Diurétiques de l'anse

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

Population pédiatrique

Les mêmes interactions que celles mentionnées pour les adultes peuvent être attendues dans la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes. Les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.

Allaitement

La sécurité de ce médicament chez la femme qui allaite n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes qui allaitent. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet indésirable chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Fertilité

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

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

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certains effets indésirables, par exemple les vertiges, associés à Flebogamma DIF. Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

- frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;
- réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B et 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).

Pour les informations de sécurité concernant les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau est présenté ci-dessous conformément à la classification des 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 : base de données des études cliniques et des études de sécurité post-autorisation menées chez 128 patients au total exposés à Flebogamma DIF 50 mg/ml (avec un total de 1 318 perfusions)

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent	Rare
Affections psychiatriques	Comportement anormal	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Migraines	Peu fréquent	Rare
	Céphalées	Très fréquent	Fréquent
	Vertiges	Fréquent	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent	Fréquent
	Troubles vasculaires	Peu fréquent	Rare
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent	Peu fréquent
	Hypertension diastolique	Fréquent	Peu fréquent
	Hypertension systolique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hypotension	Fréquent	Fréquent
	Hypotension diastolique	Fréquent	Fréquent
	Fluctuations de la pression artérielle	Peu fréquent	Rare
	Bouffées vasomotrices	Peu fréquent	Rare

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchite	Fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent	Rare
	Asthme	Peu fréquent	Rare
	Epistaxis	Peu fréquent	Rare
	Toux productive	Peu fréquent	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent	Rare
	Respiration sifflante	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur laryngée	Peu fréquent	Rare
	Gêne nasale	Peu fréquent	Rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Peu fréquent
	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale haute	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent	Peu fréquent
	Nausées	Fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption prurigineuse	Peu Fréquent	Peu fréquent
	Dermatite de contact	Peu fréquent	Rare
	Urticaire	Fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent
	Rash	Peu fréquent	Rare
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	Fréquent	Peu fréquent
	Myalgies	Fréquent	Peu fréquent
	Mal de dos	Fréquent	Peu fréquent
	Cervicalgies	Peu fréquent	Rare
	Douleur dans les extrémités	Peu fréquent	Rare
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire	Peu fréquent	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Très fréquent	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent	Rare
	Œdème périphérique	Peu fréquent	Rare
	Frissons	Fréquent	Peu fréquent
	Frissonnement	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur	Fréquent	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent	Rare
	Réaction au site d'injection	Fréquent	Peu fréquent
	Erythème au site d'injection	Peu fréquent	Rare
	Extravasation au site de perfusion	Peu fréquent	Rare
	Prurit au site d'injection	Peu fréquent	Rare
	Inflammation au site de perfusion	Peu fréquent	Rare
	Gonflement au site d'injection	Peu fréquent	Rare
	Œdème au site d'injection	Peu fréquent	Rare

	Douleur au site de perfusion	Peu fréquent	Rare
	Douleur au site d'injection	Peu fréquent	Rare
Investigations	Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent	Rare
	Augmentation de la pression artérielle systolique	Fréquent	Peu fréquent
	Diminution de la pression artérielle systolique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Augmentation de la température corporelle	Fréquent	Peu fréquent
	Alanine aminotransférase augmentée	Peu fréquent	Rare
	Test de Coombs positif	Fréquent	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion	Peu fréquent	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance pour les deux concentrations depuis la mise sur le marché du médicament ont été : douleur thoracique, bouffées vasomotrices, augmentation et diminution de la pression artérielle, malaise, dyspnée, nausées, vomissements, pyrexie, dorsalgies, céphalées et frissons.

Population pédiatrique

Les résultats de sécurité obtenus chez 29 patients pédiatriques (≤ 17 ans) inclus dans les études portant sur le déficit immunitaire primitif (DIP) ont été évalués. Il a été observé que les taux de céphalées, de pyrexie, de tachycardie et d'hypotension étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes. L'évaluation des signes vitaux dans les études cliniques menées dans la population pédiatrique n'a montré aucun profil de modifications cliniquement pertinentes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment nourrissons, les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Flebogamma DIF chez les enfants. Cependant, comme chez les adultes, un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité comme avec toute autre immunoglobuline intraveineuse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire ; Code ATC : J06BA02.

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

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'au moins 1 000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est proportionnelle à celle du plasma humain natif.

Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener dans les valeurs normales des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action dans des indications autres que le traitement substitutif n'est pas totalement élucidé, mais inclut des effets immunomodulateurs. Une augmentation importante des taux médians de plaquettes a été observée dans une étude clinique chez des patients atteints de thrombocytopénie immune primaire [TIP] chronique (64 000/ μ l), bien que des taux normaux n'aient pas été atteints.

Trois études cliniques ont été menées avec Flebogamma DIF, deux dans le traitement substitutif chez les patients atteints de déficit immunitaire primitif (une chez des adultes et enfants de plus de 10 ans et l'autre chez des enfants âgés de 2 à 16 ans) et l'autre dans le traitement immunomodulateur chez des patients adultes atteints de purpura thrombopénique idiopathique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse.

Distribution

La solution se répartit assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire ; l'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours.

Élimination

La demi-vie de Flebogamma DIF 50 mg/ml est d'environ 30 à 32 jours. Elle peut varier entre les patients, en particulier chez ceux présentant un déficit immunitaire primitif.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Population pédiatrique

Aucune différence en termes de propriétés pharmacocinétiques n'est attendue dans la population pédiatrique.

Prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition (voir les références)

Il n'a pas été mené d'études cliniques portant sur la prophylaxie de la rougeole pré-/post-exposition chez les patients à risque.

Flebogamma DIF 50 mg/ml satisfait la spécification d'activité minimale des anticorps dirigés contre le virus de la rougeole, soit 0,36 fois l'activité de l'étalon du Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). La posologie est fondée sur des calculs pharmacocinétiques dans lesquels le poids corporel, le volume sanguin et la demi-vie des immunoglobulines sont pris en compte. Ces calculs prédisent ce qui suit :

- Titre sérique au jour 13,5 = 270 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg). Cela confère une marge de sécurité représentant plus du double du titre protecteur de 120 mUI/ml défini par l'OMS.
- Titre sérique au jour 22 (t1/2) = 180 mUI/ml (dose : 0,4 g/kg).
- Titre sérique au jour 22 (t1/2) = 238,5 mUI/ml (dose : 0,53 g/kg – prophylaxie pré-exposition).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à dose unique ont été menées chez le rat et la souris. L'absence de mortalité dans les études non cliniques réalisées avec Flebogamma DIF à des doses allant jusqu'à 2 500 mg/kg, et l'absence de tout effet indésirable significatif confirmé affectant les voies respiratoires, le système circulatoire et le système nerveux central des animaux traités confirment la sécurité de Flebogamma DIF.

Des études de toxicité à doses répétées et de toxicité embryonnaire et fœtale ne sont pas faisables en raison de l'induction et de l'interférence des anticorps. Les effets du produit sur le système immunitaire du nouveau-né n'ont pas été étudiés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

D-sorbitol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, ni avec un autre médicament contenant des IgIV.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 400 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle).

Boîte d'1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) avant utilisation.

La solution doit être limpide ou faiblement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

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

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

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Espagne

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

EU/1/07/404/001-005

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

Date de première autorisation : 23 août 2007

Date du dernier renouvellement : 24 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I. Agréé aux collectivités. Médicament soumis à une prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des

médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée. La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. TFR : 10 ml : 32,624 euros ; 50 ml : 163,124 euros ; 100 ml : 326,250 euros ; 200 ml : 652,500 euros ; 400 ml : 1 305,000 euros.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu> et sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé <http://ansm.sante.fr/>.

*Pour tout besoin : **signal d'une réclamation qualité produit, déclaration d'un évènement indésirable, question d'information médicale** et numéro d'appel d'urgence, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable : + 33 (0)1 53 53 08 70 ou infomed.gf@grifols.com*

Pour obtenir des informations sur le traitement de vos données personnelles, consultez notre politique de confidentialité « Relations avec les professionnels de la santé et contacts commerciaux » sur www.grifols.com

Si vous souhaitez transmettre une observation sur la qualité de l'information promotionnelle, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable par mail : qualitevm@grifols.com Grifols France s'engage à respecter la "Charte pour l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments" et le référentiel de certification associé. Toutes les personnes employées par Grifols France et exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à la disposition des professionnels de santé rencontrés pour leur présenter les règles de déontologie formalisées par Grifols France et répondre à leurs questions à ce sujet. Ces règles de déontologie se trouvent également sur le site : www.grifols.com