

MENTIONS LEGALES

GAMUNEX 100 mg/mL, solution pour perfusion

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GAMUNEX 100 mg/mL, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Immunoglobuline humaine normale 100 mg

(pureté de l'IgG au moins égale à 98 %)

Pour 1 mL de solution

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) :

IgG1 62,8 %

IgG2 29,7 %

IgG3 4,8 %

IgG4 2,7 %

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

La teneur maximale en IgA est de 84 microgrammes/mL.

Fabriqué à partir de plasma provenant 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, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- 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 pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

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

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

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

- Poussées myasthéniques aiguës sévères

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par IgIV doit être instauré et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le 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 indicatif :

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs :

Le schéma posologique doit être adapté de façon à obtenir des taux résiduels 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 en dose unique, suivie d'une dose d'au moins 0,2 g/kg toutes les 3-4 semaines.

La dose requise pour obtenir des taux résiduels 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 résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction 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 résiduels plus élevés.

Traitement de substitution 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 3-4 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 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 contre 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 de maintenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole > 240 mUI/mL pendant au moins 2 semaines. Les taux sériques doivent être contrôlés après 2 semaines et documentés. Une nouvelle dose de 0,4 g/kg à renouveler éventuellement 1 fois après 2 semaines peut être nécessaire pour maintenir un taux sérique > 240 mUI/mL.

Si un patient DIP/DIS a été exposé à la rougeole et reçoit régulièrement des perfusions d'IgIV, il faut envisager d'administrer une dose supplémentaire d'IgIV dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition. Une dose de 0,4 g/kg devrait permettre de maintenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole > 240 mUI/mL pendant au moins 2 semaines.

Prophylaxie pré-exposition

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

Immunomodulation dans :

Thrombocytopénie immune primaire

Deux schémas thérapeutiques sont possibles :

- 0,8 à 1 g/kg le 1^{er} jour, cette dose peut éventuellement être renouvelée une fois dans les 3 jours
- 0,4 g/kg par jour pendant 2-5 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 concomitant par l'acide acétylsalicylique.

Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique (PIDC)

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

Doses d'entretien :

1 g/kg fractionné 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 à long terme 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 fractionnée sur 2 à 5 jours consécutifs.

Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2-4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4-8 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 à long terme 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 myasthéniques aiguës sévères

Dose de 2 g/kg fractionnée sur 2 jours consécutifs (dose d'1 g/kg par jour).

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de GAMUNEX n'était pas suffisant pour permettre de déterminer un effet précis du traitement.

Les recommandations posologiques sont récapitulées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence d'administration
Traitement de substitution		
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 (selon la définition à la rubrique 4.1.)	0,2 - 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole :		
Prophylaxie post-exposition chez les patients à risque	0,4 g/kg	Dès que possible et dans les 6 jours, éventuellement à renouveler 1 fois après 2 semaines pour maintenir un taux sérique d'anticorps antirougeoleux > 240 mUI/mL
Prophylaxie post-exposition chez les patients DIP/DIS	0,4 g/kg	En plus du traitement d'entretien, administrée en dose supplémentaire dans les 6 jours suivant l'exposition
Prophylaxie pré-exposition chez les patients DIP/DIS	0,53 g/kg	Si un patient reçoit une dose d'entretien inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3-4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois à au moins 0,53 g/kg
Immunomodulation		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/jour	Le jour 1, le traitement pouvant être répété 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 fractionnées sur 2 à 5 jours

Indication	Dose	Fréquence d'administration
	Dose d'entretien : 1 g/kg	Toutes les 3 semaines en doses fractionnées sur 1 ou 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale : 2 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours consécutifs
	Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	Toutes les 2 à 4 semaines Toutes les 4 à 8 semaines en doses fractionnées sur 2 à 5 jours
Poussées myasthéniques aiguës sévères	2 g/kg	Administrés sur 2 jours consécutifs (dose d'1 g/kg par jour)

Population pédiatrique

Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans), la posologie ne diffère pas de celle administrée chez l'adulte, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et doit être 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 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

Par 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 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 doit être arrêtée. Si le produit est bien toléré, le débit de perfusion peut être progressivement augmenté jusqu'à 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 (voir 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 débit de perfusion élevé (8,4 mL/kg/h). Chez les enfants ou les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, le débit maximal de perfusion ne doit pas dépasser 4,8 mL/kg/h.

GAMUNEX ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion (solution saline, 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 aiguë ci-dessous.

L'administration simultanée de GAMUNEX et d'héparine à l'aide d'un dispositif d'injection à cathéter mono-lumière simple doit être évitée.

Traçabilité

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

Précautions d'emploi

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

- ne présentent pas d'hypersensibilité aux immunoglobulines humaines normales, en injectant le produit lentement au début de la perfusion (0,6 – 1,2 mL/kg/h). Pour les patients qui sont plus susceptibles d'être sensibles (par exemple, changement d'IgIV ou réaction allergique antérieure), un débit de perfusion initial de 0,1 mL/kg/h doit être envisagé.
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion pour détecter tout symptôme éventuel. 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 pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion dans un établissement de santé contrôlé, afin que d'éventuels effets indésirables puissent être détectés et pour s'assurer qu'un traitement d'urgence peut 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 appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- 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 d'administration doit être diminué ou la perfusion doit être arrêtée. Le traitement nécessaire dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

Réaction liée à la perfusion

Certains effets indésirables (par exemple céphalées, bouffées congestives, frissons, myalgies, sibilances, tachycardie, lombalgies, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 2 doit donc être strictement respecté.

Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin que d'éventuels signes d'intolérance puissent être détectés.

Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- chez les patients qui reçoivent une immunoglobuline humaine normale pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale 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 :

- 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 médical standard de l'état de choc doit être instauré.

Évènements thromboemboliques

Des données cliniques montrent un lien entre l'administration intraveineuse d'IgIV et des accidents thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à l'augmentation relative de la viscosité sanguine suite à un apport important d'immunoglobulines chez des patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines chez des patients obèses et chez des patients présentant des facteurs de risque pour 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 sanguine).

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

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, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge 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 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 ces 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 le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme 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 doit être envisagée. GAMUNEX ne contient pas de saccharose, de maltose ou de glucose.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de SMA ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome apparaît généralement plusieurs heures à 2 jours après le traitement par 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 une augmentation des taux de protéines atteignant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL. Le syndrome de méningite aseptique peut survenir plus fréquemment en cas de 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 entraîné une rémission du SMA 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, entraînant ainsi un test direct à l'antiglobuline positif (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 hématies. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés pour 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 de groupe sanguin non-O et qui reçoivent des doses élevées pour des indications autres que DIP. Une hémolyse n'a été que rarement signalée chez les patients recevant un traitement de substitution pour un DIP.

Des cas isolés de dysfonctionnement rénal / d'insuffisance rénale liés à l'hémolyse avec 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 (TRALI - *Transfusion Related Acute Lung Injury*)] 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

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

Le transfert passif 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 (TDA, test de Coombs direct).

Agents infectieux transmissibles

Les mesures standards de prévention d'infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent : la sélection des donneurs, le screening de chaque don et des pools de plasma à la recherche des marqueurs spécifiques d'infections, ainsi que l'intégration d'étapes efficaces d'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication. Néanmoins, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents et autres agents pathogènes.

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). 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 anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot à chaque administration de GAMUNEX, afin de conserver un lien entre le patient et le lot de produit administré.

Population pédiatrique

Bien que les données disponibles soient limitées, les mêmes mises en garde, précautions d'emploi et facteurs de risque doivent s'appliquer à la population pédiatrique. Dans des rapports de post-commercialisation il a été observé que les indications nécessitant un traitement par de fortes doses d'IgIV chez les enfants, en particulier la maladie de Kawasaki, sont associées à une augmentation du signalement de réactions hémolytiques par rapport aux autres indications d'IgIV chez les enfants.

Les médecins doivent sérieusement envisager un contrôle du taux de l'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 qu'elle doit retourner chez le médecin au cas où leur enfant développe des symptômes d'hémolyse tels que pâleur, léthargie, urine de couleur foncée, dyspnée 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'est-à-dire 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 perturber pendant une période allant de 6 semaines au minimum jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués, comme ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons ou la varicelle. 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 perturbation peut persister pendant un an. Par conséquent, 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 attendue.

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 préparations d'IgIV traversent le placenta, notamment pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur l'évolution de la grossesse ni sur le fœtus et le nouveau-né.

Allaitement

La sécurité de ce médicament chez la femme allaitante 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 délétère sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

Fertilité

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

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

GAMUNEX n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, les patients présentant des effets indésirables au cours du 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 tolérance

Les effets indésirables causés 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 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 tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous utilise 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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 (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
	Vertiges	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

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
	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
	Douleurs musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, cervicalgies	Peu fréquent	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	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
	Douleur thoracique, réaction au site d'injection, malaise	Peu fréquent	Rare
Investigations	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	Rare

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 le système national de déclaration : Agence nationale de

sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les nourrissons, les patients âgés et les patients présentant des troubles cardiaques ou rénaux (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 divers agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient des anticorps IgG présents dans la population normale. Elle est généralement préparée à partir de pool de plasma provenant d'un minimum de 1 000 donateurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobulines G est étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles 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 totalement élucidé.

GAMUNEX est ajusté à un pH légèrement acide. GAMUNEX ayant un faible effet tampon, le produit est rapidement neutralisé par le sang pendant la perfusion. Même après administration de fortes doses de GAMUNEX, 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 sur des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

L'étude d'efficacité IVIg-C PIDC (étude ICE), une étude en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, a étudié l'efficacité et la tolérance de GAMUNEX dans le traitement de la PIDC. Au total, 117 patients PIDC ont été randomisés de manière à recevoir soit GAMUNEX, soit un placebo, toutes les 3 semaines. La dose initiale était de 2 g/kg de poids corporel (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 (54%) que dans le groupe placebo (21%, $p = 0,0002$). La force musculaire, mesurée par le score MRC, et la force de préhension (grip test), ainsi que la sensibilité, mesurée par le score ISS, ont été significativement plus améliorées dans le groupe GAMUNEX 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 sur le score INCAT; concernant la force de préhension, un effet statistiquement significatif du traitement a été mis en évidence en faveur de GAMUNEX.

Parmi les répondeurs, moins de la moitié ont répondu après la dose initiale (semaine 3), mais la plupart ont répondu après la seconde dose (semaine 6). Les non-répondeurs ont été transférés au traitement alternatif, pour de nouveau un traitement de maximum 24 semaines.

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, soit avec un placebo. Parmi les anciens répondeurs à GAMUNEX, 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 (13%, $p = 0,012$).

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

Critères primaires d'évaluation et autres résultats de l'étude ICE

	GAMUNEX	Placebo	p
Taux de répondeurs pendant la période d'efficacité (critère primaire d'évaluation)	54%	21%	0,0002
Probabilité de rechute pendant la période d'extension	13%	45%	0,013
Force de préhension (kPA) ¹ (changement 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) ¹ (changement par rapport à la valeur initiale)	3,3	0,2	0,001
Sensibilité (ISS ⁴ score) ² (changement 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

Études cliniques menées avec GAMUNEX chez des patients présentant des poussées myasthéniques :

L'étude Zinman et al. (2007), était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, sur 51 patients ayant évalué 2 g/kg de GAMUNEX administrés pendant 2 jours lors de poussées myasthéniques. Le critère primaire d'efficacité était la variation du score QMG (Quantitative Myasthenia gravis) entre sa valeur initiale et le 14ème jour. Au 14ème jour, la variation du score QMG était -2,54 ($p=0,047$). Un effet cliniquement significatif sur les poussées myasthéniques n'a été observé que dans le sous-groupe exploratoire de patients atteints de myasthénie modérée à sévère à l'inclusion (score QMG > 10,5), avec une variation de -3,39 ($p = 0,010$).

Des données supplémentaires proviennent d'une étude clinique multicentrique prospective, en ouvert, non contrôlée, qui a également évalué l'efficacité et la tolérance de GAMUNEX dans le traitement des poussées myasthéniques. Au total, 49 patients ont été inclus dans l'étude clinique pour recevoir une dose totale unique de 2 g/kg de GAMUNEX sur deux jours consécutifs (dose de 1 g/kg par jour). Aucun patient positif aux anticorps anti-MuSK, n'a participé.

Le critère primaire d'efficacité était la variation du score QMG (Quantitative Myasthenia gravis) entre sa valeur initiale (J0) et le 14ème jour. Les résultats ont montré que la variation statistiquement

significative du score QMG était à la fois atteinte dans la population évaluable pour l'analyse de l'efficacité (variation de -6,4) et dans celle évaluable pour l'analyse de la tolérance (variation de -6,7)

L'analyse des résultats des critères secondaires et exploratoires d'efficacité (évalués par les scores QMG, MG-ADL, et MG Composite) a confirmé les conclusions de l'évaluation du critère primaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après perfusion intraveineuse, l'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du patient recevant le produit.

Distribution

Elle se répartit relativement rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre entre les compartiments intra- et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours environ.

Elimination

La demi-vie de l'immunoglobuline humaine normale, déterminée chez des patients atteints d'un déficit immunitaire primitif, 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 d'un patient à l'autre, particulièrement chez ceux atteints d'un déficit immunitaire primitif.

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

Population pédiatrique

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

Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole

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

Gamunex 10 % respecte le seuil minimum de spécification des anticorps contre la rougeole de 0,36 x la norme du Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques (Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)). Le dosage est basé sur des calculs pharmacocinétiques qui tiennent compte du poids corporel, du volume sanguin et de la demi-vie des immunoglobulines. Ces calculs prédisent :

- Titre sérique à 13,5 jours = 270 mUI/mL (dose : 0,4 g/kg) Ceci fournit une marge de sécurité de plus du double de celle du titre protecteur de l'OMS de 120 mUI/ml
- Titre sérique à 22 jours ($t_{1/2}$) = 180 mUI/mL (dose : 0,4 g/kg)
- Titre sérique à 22 jours ($t_{1/2}$) = 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. On dispose de peu de données précliniques étant donné que l'administration d'immunoglobulines chez les animaux peut provoquer la formation d'anticorps. L'administration de GAMUNEX à des animaux au cours d'études aiguës et subaiguës n'a pas montré un risque particulier pour l'homme.

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. A conserver dans l'emballage d'origine.

Le produit peut être conservé dans son emballage extérieur d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant une période unique de 6 mois maximum. Dans ce cas, la durée de conservation du produit expirera à la fin de cette période de 6 mois. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Néanmoins, la nouvelle date de péremption ne peut excéder la date de péremption initiale imprimée. A la fin de cette période, 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 :

Un flacon de 10 mL contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 50 mL contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 100 mL contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 200 mL contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Un flacon de 400 mL contient : 40 g d'immunoglobuline humaine normale

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant la perfusion, la solution de GAMUNEX doit être amenée à température ambiante ou à température corporelle. La solution pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les 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 contenu doit être immédiatement administré.

Une nouvelle conservation, même au réfrigérateur, n'est pas admise à cause des risques de Si une dilution avant la perfusion est inévitable, une solution de glucose à 50 mg/mL peut être utilisée. Ne pas diluer avec des solutions salines.

L'administration simultanée de GAMUNEX et d'héparine à l'aide d'un cathéter mono lumière doit être évitée.

Les lignes de perfusion 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 peuvent pas être rincées avec de l'héparine.

17/19

Les verrous héparine par lesquels GAMUNEX a été administré peuvent 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 peuvent pas être rincés avec de l'héparine.

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

GRIFOLS DEUTSCHLAND GMBH

COLMARER STRASSE 22

60528 FRANCFORT

ALLEMAGNE

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

- 34009 301 695 9 9 : Solution en flacon (verre) de 10 mL.
- 34009 301 696 0 5 : Solution en flacon (verre) de 50 mL.
- 34009 301 696 1 2 : Solution en flacon (verre) de 100 mL.
- 34009 301 696 2 9 : Solution en flacon (verre) de 200 mL.
- 34009 301 696 3 6 : Solution en flacon (verre) de 400 mL.

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

10/01/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23/09/2022

11. DOSIMETRIE

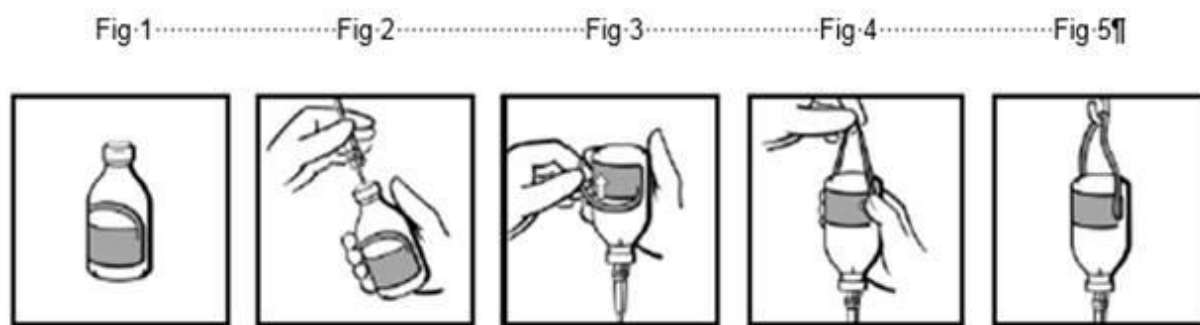
Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Instructions pour la manipulation des flacons (flacons de 50 mL, 100 mL, 200 mL et 400 mL seulement)

Les flacons sont fournis avec une étiquette étrier (Fig. 1). Après insertion du système de perfusion (Fig. 2), retourner le flacon et replier l'étrier de l'étiquette (Fig. 3). **Appuyer fermement avec les doigts pour créer un pli de chaque côté de l'étrier** (Fig. 4). Suspending le flacon par l'étrier au pied à perfusion (Fig.5).



CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.

Médicament agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A (sauf pour l'indication poussées myasthéniques aiguës sévères et la prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole). TFR : 10mL : 65,250 euros ; 50mL : 326,250 euros ; 100 mL : 652,500 euros ; 200mL : 1305,000 euros ; 400mL : 2 610,000 euros.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles 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, demande 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. De plus, ces personnes peuvent remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.