

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OCTAGAM[®] 10 %

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)
Solution pour perfusion, 100 mg/ml
Médicament sur ordonnance, agent immunisant passif
Formes posologiques offertes : 20 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml
Code ATC : JO6BA

Fabriqué par :

OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235
A-1100 Vienne, Autriche

et

OCTAPHARMA AB
Lars Forssells gata 23
SE-112 75, Stockholm, Suède

Date de rédaction :

30 octobre 2009

Date de modification :

12 octobre 2016

Fabriqué pour :

Octapharma Canada Inc.
308-214 King St W
Toronto (Ontario) M5H 3S6
Canada

Numéro de contrôle de la présentation: 223679

Date d'approbation : 30 avril 2019

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
TOXICOLOGIE.....	29
RÉFÉRENCES.....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

OCTAGAM® 10 %

Immunoglobuline intraveineuse (humaine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection	Solution pour perfusion sous formes posologiques de 20, 50, 100 et 200 ml Un millilitre de produit contient 100 mg de protéines – constituées d'au moins 96 % d'immunoglobuline G (IgG).	IgA <i>Pour une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

DESCRIPTION

OCTAGAM® 10 % est une préparation liquide stérile d'immunoglobuline G (IgG) hautement purifiée provenant de grands bassins de plasma humain.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

OCTAGAM 10 % est indiqué pour :

La thérapie de remplacement

Syndromes d'immunodéficience primaire (IDP) comprenant, mais sans s'y limiter :

- Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales
- Immunodéficience variable commune
- Immunodéficiences combinées sévères

Syndromes d'immunodéficience secondaire (IDS) comprenant, mais sans s'y limiter :

- Hypogammaglobulinémie secondaire chez les patients souffrant de leucémie lymphocytaire chronique (LLC) ou de myélome multiple (MM) avec infections récurrentes

- Enfants souffrant de SIDA congénital qui présentent des infections bactériennes

L'immunomodulation

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Chez les patients présentant un risque d'hémorragie élevé, ou avant une intervention chirurgicale afin de corriger la numération plaquettaire. Les données cliniques sur les patients pédiatriques (< 18 ans) sont limitées (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Les troubles neurologiques

- Cas modérés à graves du syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez les adultes.

CONTRE-INDICATIONS

Concernant OCTAGAM, les contre-indications sont les suivantes :

- OCTAGAM est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à un des ingrédients de sa formulation ou à un composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- OCTAGAM est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réaction allergique à une préparation contenant des immunoglobulines humaines ou à un des composants d'OCTAGAM. OCTAGAM est également contre-indiqué dans les cas de déficit en immunoglobulines A (IgA) avec production connue d'anticorps anti-IgA.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- Des données cliniques ont établi un lien entre l'administration d'immunoglobulines et des événements thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose des veines profondes.
- En général, les facteurs de risque d'événements thromboemboliques comprennent l'obésité, un âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré, des antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, les troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, des périodes d'immobilisation prolongées, une hypovolémie sévère, les maladies qui augmentent la viscosité sanguine, les états d'hypercoagulabilité, l'utilisation d'œstrogènes, les cathéters vasculaires centraux à demeure et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.
- Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Événements thromboemboliques.)

Généralités

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). Des mesures de précaution ont permis de réduire le risque de transmission d'un agent infectieux par de tels produits : les donneurs de plasma sont soumis à un dépistage qui permet de déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus; des contrôles sont effectués pour détecter la présence de certaines infections virales; et certains virus sont inactivés ou éliminés. Malgré ces mesures de précaution, ces produits demeurent susceptibles de transmettre des maladies. La présence d'agents infectieux inconnus à ce jour est également possible. Les personnes qui reçoivent des perfusions de produits sanguins ou plasmatiques peuvent développer les signes ou les symptômes de certaines infections virales.

Les mesures standard qui sont prises pour prévenir les infections pouvant résulter de l'utilisation de produits médicamenteux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection de donneurs, le dépistage pratiqué sur les dons individuels et les bassins de plasma afin de détecter la présence de marqueurs infectieux spécifiques, et l'inclusion d'étapes efficaces d'inactivation/élimination de virus lors du processus de fabrication. L'innocuité virale d'OCTAGAM est assurée à différentes étapes du processus consistant, entre autres, en l'élimination de virus par fractionnement à l'éthanol à froid et par traitement par solvant/détergent, une technique permettant d'inactiver les virus enveloppés tels que le VIH, le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). En outre, l'incubation prolongée à un pH 4 et à une température de 37 °C a pour effet d'inactiver les virus enveloppés et non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. Malgré tout, comme pour tous les produits

fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, la possibilité de transmission d'un agent infectieux ne peut être totalement exclue.

Événements thromboemboliques

Des données cliniques ont établi un lien entre l'administration d'immunoglobulines et des événements thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose des veines profondes.

Puisqu'une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus, il convient de prendre les précautions nécessaires au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. Il est recommandé d'administrer la plus faible concentration possible du produit au débit de perfusion efficace le moins rapide. Le patient doit être suffisamment hydraté avant l'administration du produit.

Il est recommandé de procéder à une mesure préalable de la viscosité sanguine chez les patients qui présentent un risque d'hyperviscosité, y compris les patients atteints de cryoglobulinémie, d'hyperchylomicronémie à jeun, d'hypertriglycéridémie marquée ou de gammopathies monoclonales. Chez les patients à risque d'hyperviscosité, il convient de surveiller tout signe ou symptôme de thrombose et d'évaluer adéquatement la viscosité sanguine (consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** : Surveillance et essais de laboratoire).

Les facteurs de risque d'effets thromboemboliques indésirables comprennent l'obésité, un âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré, des antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, les troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, des périodes d'immobilisation prolongées, une hypovolémie sévère, les maladies qui augmentent la viscosité sanguine, les états d'hypercoagulabilité, l'utilisation d'œstrogènes, les cathéters vasculaires centraux à demeure et les facteurs de risque cardiovasculaire[1-5]. Les risques et bienfaits potentiels d'un traitement par IgIV doivent être évalués et comparés à ceux des autres traitements pour tous les patients chez qui l'administration d'OCTAGAM 10 % est envisagée.

Rénal

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, les facteurs de risque ont été identifiés : par exemple, insuffisance rénale préexistante, diabète, hypovolémie, surcharge pondérale, médication néphrotoxique concomitante ou âge avancé (> 65 ans). Si ces cas rapportés de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë ont été associés à l'utilisation de nombreux produits agréés contenant des IgIV, les produits contenant du sucrose, en tant qu'agent stabilisant, ont été impliqués dans une très large majorité de ces cas[6]. OCTAGAM ne contient pas de sucrose.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert de se conformer aux étapes suivantes : hydratation adéquate avant de commencer la perfusion d'IgIV, surveillance de la diurèse et du taux d'azote uréique sanguin (BUN), contrôle des taux de créatinine sérique et non-administration concomitante de diurétiques de l'anse. En outre, il est recommandé de recourir à la plus faible concentration du produit et au débit de perfusion le moins rapide que l'on jugera efficaces. En cas d'insuffisance rénale, il conviendra d'envisager l'arrêt du traitement par IgIV[7-10].

Hématologique

Les produits d'IgIV, y compris OCTAGAM, peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et de faire en sorte que les globules rouges soient enrobés d'immunoglobuline *in vivo*, ce qui pourrait provoquer une réaction positive au test direct à l'antiglobuline et, plus rarement, une hémolyse[11-13]. Une anémie hémolytique peut se développer à la suite d'un traitement par IgIV en raison d'une séquestration accrue des globules rouges (RBC) (voir EFFETS INDÉSIRABLES)[14]. Il importe de rechercher la présence de tout signe ou symptôme clinique d'hémolyse chez les personnes qui reçoivent un traitement par IgIV (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et essais de laboratoire).

Neurologique

Il a été mentionné dans la littérature scientifique qu'un trouble appelé syndrome de méningite aseptique (SMA) pouvait survenir, rarement, en lien avec des perfusions d'IgIV, y compris d'OCTAGAM. Le SMA apparaît généralement plusieurs heures et jusqu'à deux jours après le traitement. Les symptômes sont, entre autres, les suivants : céphalées intenses (semblables à des migraines), raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, mouvements oculaires douloureux, nausées et vomissements. Ce syndrome disparaît généralement avec l'arrêt du traitement sans conséquences néfastes. La fréquence de survenue du SMA peut augmenter sous l'effet de traitements par IgIV à doses élevées (2 g/kg). Les patients qui ont des antécédents de migraine semblent être plus susceptibles de développer le SMA. Les mesures de prévention de la méningite aseptique comprennent une évaluation attentive du rapport risques/bienfaits chez les patients qui ont des antécédents de migraine, une prémédication avec analgésiques contenant ou non de la caféine, une hydratation adéquate et un apport en liquides approprié et contrôlé pendant le traitement, ainsi qu'un débit de perfusion lent. [15]

Sensibilité

OCTAGAM contient du maltose, un disaccharide dérivé du maïs. Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques ont été rapportées en lien avec des perfusions d'autres produits contenant du maltose/de l'amidon de maïs. Les patients se sachant allergiques au maïs doivent éviter d'utiliser OCTAGAM ou être étroitement surveillés afin que soient détectés tout signe ou symptôme de réaction d'hypersensibilité aiguë [16].

En cas d'hypersensibilité, la perfusion d'OCTAGAM doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié, mis en œuvre.

Appareil respiratoire

De rares cas de lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (TRALI) ont été rapportés à la suite d'un traitement par IgIV.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité d'OCTAGAM chez la femme enceinte et celle qui allaite n'a pas été établie par des essais cliniques comparatifs. C'est pourquoi ce produit doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les femmes enceintes et les mères qui allaitent.

Femmes qui allaitent : Voir la section *Femmes enceintes* ci-dessus.

Pédiatrie : Aucune donnée spécifique n'est disponible.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Le nombre de patients âgés ayant fait l'objet d'essais cliniques avec Octagam 10 % est limité.

Surveillance et essais de laboratoire

Dosage de la glycémie : Certains types de dosage de la glycémie (par exemple, les tests basés sur la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone, ou GDH PQQ, ou les méthodes utilisant la glucose-dye-oxidoreductase) prennent à tort le maltose contenu dans OCTAGAM pour du glucose. Aussi, lors de l'administration d'OCTAGAM ou d'autres produits contenant du maltose par voie parentérale, le dosage de la glycémie doit être effectué au moyen d'une méthode ciblant spécifiquement le glucose. En cas d'incertitude, contacter le fabricant de l'équipement employé pour le dosage afin de déterminer si cette méthode est appropriée pour une utilisation avec des produits parentéraux contenant du maltose [17,18].

Dosage du glucose urinaire : Environ 5 % du maltose administré en IV est excrété dans l'urine sous forme de glucose ou de maltose [18]. Des interférences avec les deux méthodes de dosage du glucose urinaire sont donc possibles.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire L'administration d'IgG peut ralentir la protection offerte par les vaccins à virus vivant atténué contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle pendant au moins six semaines, et jusqu'à trois mois. Chez certains sujets recevant des doses élevées, cette période peut s'étendre à un an.

Après l'injection d'IgIV, l'augmentation transitoire de la quantité des différents anticorps transférés passivement peut donner lieu à des résultats faussement positifs aux tests sérologiques (sérologie CMV, test de Coombs, par exemple).

Si des signes ou des symptômes d'hémolyse apparaissent après la perfusion d'IgIV, des tests de confirmation appropriés doivent être faits en laboratoire (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Compte tenu du risque potentiellement accru de thrombose, il est recommandé de procéder à une mesure préalable de la viscosité sanguine chez les patients qui présentent un risque d'hyperviscosité, y compris les patients atteints de cryoglobulinémie, d'hyperchylomicronémie à jeun, d'hypertriglycémie marquée ou de gammopathies monoclonales (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

En général, diverses réactions mineures de type allergique et d'hypersensibilité, des céphalées, frissons, des myalgies (douleurs rachidiennes ou thoraciques), de la fièvre, des réactions cutanées et des nausées peuvent survenir occasionnellement. Les réactions aux IgIV ont tendance à être liées au dosage et au débit de la perfusion.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très spécifiques, la fréquence des effets indésirables qui sont relevés dans des essais cliniques portant sur un médicament peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique et ne devrait pas être comparée à la fréquence observée dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données que fournissent les essais cliniques au sujet des effets indésirables d'un médicament sont utiles pour la détermination des événements indésirables liés à ce médicament et pour l'approximation de leur fréquence.

Étude OCTA-06

Il s'agit d'une étude ouverte, multicentrique et à doses multiples réalisée chez des patients présentant une immunodéficience primaire (IDP) [19]. L'étude avait pour objectifs d'évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et l'efficacité thérapeutique d'OCTAGAM 5 % comme traitement de substitution de l'IDP. En tout, 46 patients ont reçu un total de 654 perfusions d'OCTAGAM 5 % (soit 400–600 mg/kg tous les 28 jours, soit 300–450 mg/kg tous les 21 jours) pendant 12 mois.

Dix-neuf patients (41 %) ont présenté un total de 71 effets indésirables (EI). Les céphalées ont constitué l'EI le plus fréquent (7 patients, 15 % ; 18 événements). Le seul autre EI rapporté par plus de 2 patients était les nausées (3 patients, 7 %).

Des EI ont été rapportés en lien avec 6 % des perfusions d'OCTAGAM 5 %. Il s'agissait entre autres des EI suivants : céphalées, réaction au site d'injection, arthralgies, hypertension, palpitations, prurit, douleurs dans les membres et hypotension. Le nombre d'EI liés à la prise du médicament s'est révélé plus ou moins constant pour la totalité des perfusions.

Étude GAM10-02

Il s'agit d'une étude prospective ouverte, multicentrique, à un seul groupe et portant sur 116 sujets présentant un PTI chronique ou nouvellement diagnostiqué. Les sujets ont reçu une dose quotidienne de 2 g/kg d'OCTAGAM 10 % administrée en deux doses de 1 g/kg, par voie intraveineuse et pendant 2 jours consécutifs. Chez 54 sujets (47 %), le débit de la perfusion d'OCTAGAM 10 % était le débit maximum autorisé (12 mg/kg/min [0,12 ml/kg/min]).

Sur les 238 EI temporellement associés dont 92 sujets ont fait état, les investigateurs ont estimé que 129 d'entre eux, soit 54 %, étaient au moins potentiellement liés à la perfusion d'OCTAGAM 10 %, et ce, chez 62 patients. La plupart des EI liés à la perfusion d'OCTAGAM 10 % étaient mineurs (n = 105, soit 81 %), 24 étaient modérés et aucun n'était grave. Les EI temporairement associés les plus fréquents jugés par les investigateurs comme étant « au moins potentiellement » liés à la perfusion étaient les céphalées (25 % des sujets), la pyrexie (15 % des sujets) et la tachycardie (11 % des sujets).

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Les informations tirées des essais cliniques pour OCTAGAM 10 % dans le cas de la PDIC et du SGB sont limitées. On s'attend, toutefois, à ce que les réactions indésirables pour les deux indications soient comparables à celles observées chez les patients souffrant de PTI, en raison du mode d'action similaire pour les solutions d'immunoglobuline dans ces conditions et parce que les

doses recommandées pour la PDIC et le SBG sont les mêmes que la dose de charge initiale pour le PTI (2 g/kg).

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Lors de l'étude sur le PTI (GAM10-02), aucun changement significatif des paramètres hématologiques (hémoglobine, hématocrite, globules rouges et blancs) n'a été observé sur toute la durée de l'étude, mis à part dans la numération plaquettaire.

Cinq patients ont présenté une élévation transitoire des taux d'ASAT et d'ALAT pertinente sur le plan clinique. Ces changements ont été estimés comme potentiellement liés à la prise d'OCTAGAM 10 % chez 2 patients et indépendants chez 3 patients.

Avant le traitement, neuf patients ont présenté un test de Coombs direct négatif qui est devenu positif après le traitement. Parmi ces cas, un seul a présenté une hémolyse. Cet EI a été jugé par l'investigateur comme étant indépendant du médicament faisant l'objet de l'étude. Chez ce patient, un épisode hémorragique sévère indépendant du médicament étudié peut avoir causé ou favorisé une aggravation de l'anémie liée au PTI préexistante au moment de l'inclusion dans l'étude; les 8 autres patients n'ont présenté aucun signe clinique d'hémolyse.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les EI suivants ont été identifiés lors de l'utilisation d'OCTAGAM après son autorisation sur le marché (toutes formulations confondues). Ces réactions étant rapportées sur une base volontaire par un nombre inconnu de personnes, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence avec fiabilité.

Classe par système et organe (terminologie de la MedDRA)	EI mentionnés
Affections hématologiques et du système lymphatique	leucopénie ; anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	hypersensibilité; choc anaphylactique; réaction anaphylactique; réaction anaphylactoïde; œdème angioneurotique; œdème du visage.
Affections métaboliques et nutritionnelles	surcharge liquidienne (pseudo) hyponatrémie
Affections psychiatriques	état de confusion; agitation; anxiété; nervosité.
Affections du système nerveux	céphalées; AVC; méningite aseptique; perte de conscience; trouble de la parole; migraine; étourdissements; hypoesthésie; paresthésie; photophobie; tremblement.
Affection oculaire	déficience visuelle.
Affections cardiaques	infarctus du myocarde; angine de poitrine; bradycardie; tachycardie; palpitations; cyanose.
Affections vasculaires	thrombose; collapsus circulatoire; insuffisance circulatoire périphérique; phlébite; hypotension; hypertension; pâleur.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	insuffisance respiratoire; embolie pulmonaire; œdème pulmonaire; bronchospasme; hypoxie; dyspnée; toux.

Classe par système et organe (terminologie de la MedDRA)	EI mentionnés
Affections gastro-intestinales	nausées; vomissements; diarrhée; douleurs abdominales.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	eczéma; exfoliation cutanée; urticaire; éruptions transitoires; éruptions érythémateuses; dermatite; prurit; alopécie; érythème.
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	douleurs rachidiennes; arthralgies; myalgies. douleurs dans les membres; douleurs dans le cou; spasme musculaire; faiblesse musculaire; rigidité musculosquelettique.
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale aiguë; douleur rénale.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue; pyrexie; réaction au site d'injection; frissons; douleurs thoraciques; œdème; maladie similaire à la grippe; bouffées de chaleur; bouffées vasomotrices; sensation de froid; sensation de chaleur; hyperhidrose; malaise; inconfort thoracique; asthénie; léthargie; sensation de brûlement;
Investigations	élévation du taux d'enzymes hépatiques; dosage glycémique faussement positif.

Des événements thromboemboliques (infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire et thrombose des veines profondes, par exemple) ont été rapportés et peuvent être graves, voire mortels en fonction du site et du type de thrombose.

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés. Cependant, aucun cas mortel n'a été recensé.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés. Ils étaient pour la plupart non graves, mais peuvent être sévères chez les patients âgés, les patients diabétiques et les patients présentant une maladie rénale préexistante.

Des cas d'anémie hémolytique/d'hémolyse ont été observés. Ils étaient, pour la plupart, non graves et circonscrits.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

Ne pas mélanger les IgIV humaines avec d'autres produits médicaux, y compris les IgIV d'autres fabricants. Utiliser une voie intraveineuse séparée pour la perfusion. Aucune interaction avec d'autres produits médicamenteux n'est connue.

La perfusion peut être rincée avant et après l'administration d'OCTAGAM au moyen d'une solution saline normale ou une solution de dextrose à 5 %.

L'administration d'IgG peut ralentir la protection offerte par les vaccins à virus vivant atténué contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle pendant au moins 6 semaines, et jusqu'à 3 mois. Chez certains sujets recevant des doses élevées, cette période peut s'étendre à un an.

Les composants utilisés pour le conditionnement d'OCTAGAM ne contiennent pas de latex.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres produits médicamenteux n'ont été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Certains types de dosage de la glycémie prennent à tort le maltose contenu dans OCTAGAM pour du glucose. Étant donné le risque de dosages glycémiques faussement élevés, seules des méthodes de dosage ciblant spécifiquement le glucose doivent être utilisées pour mesurer ou surveiller les taux de glycémie chez les patients recevant OCTAGAM (consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) [17,18].

Après l'injection d'IgIV, l'augmentation transitoire de la quantité des différents anticorps transférés passivement peut donner lieu à des résultats faussement positifs aux tests sérologiques (sérologie CMV, test de Coombs, par exemple).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

OCTAGAM doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent qui possède de l'expérience dans l'utilisation d'agents immunomodulateurs et dans la prise en charge des syndromes d'immunodéficience. Une gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que si un diagnostic et des moyens de traitement adéquats sont immédiatement disponibles.

Considérations posologiques

Étant donné qu'il y a des différences significatives dans la demi-vie d'IgG parmi les patients souffrant d'immunodéficiences primaires, la fréquence et la quantité du traitement par immunoglobuline peut varier d'un patient à l'autre. La surveillance de la réponse clinique permet de déterminer la quantité appropriée.

Il faut veiller à ce que les patients soient correctement hydratés préalablement à l'administration d'OCTAGAM 10 % par perfusion. Chez les patients à risque, il est recommandé de recourir à la plus faible dose d'OCTAGAM 10 % et au débit de perfusion le moins rapide que l'on jugera efficaces.

Les facteurs de risque doivent être identifiés : par exemple, insuffisance rénale préexistante, diabète, hypovolémie, surcharge pondérale, médicaments néphrotoxiques concomitantes, âge avancé (> 65 ans).

Les patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration du produit.

Posologie recommandée et modification posologique

L'immunomodulation

Purpura thrombopénique immunologique (PTI) : Dose totale d'OCTAGAM 10 % de 2 g/kg, divisée en 2 doses de 1 g/kg (10 ml/kg) administrées deux jours consécutifs. Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Les informations existantes sur la dose et la durée d'utilisation d'OCTAGAM 10 % dans le SGB sont limitées. Sur la base des données tirées d'un examen systématique de l'IgIV [20], la dose totale d'OCTAGAM 10 % est de 2 g/kg (20 ml/kg) administrée en doses fractionnées sur deux à cinq jours consécutifs.

Traitement de remplacement dans les immunodéficiences primaires

Des doses variant entre 100 et 600 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines sont recommandées. Le traitement a pour but de maintenir l'IgG à des taux supérieurs à 500 mg/dL, ou à un taux minimal de 350 mg/dL au-dessus du taux de référence. Une pratique répandue consiste à commencer à 400 mg/kg à intervalles mensuels mais d'administrer une dose supplémentaire au début du traitement. Après trois mois, le taux d'IgG pré-infusion est évalué et ajusté à une dose qui maintient un taux minimal de 500 mg/dL [21].

La dose d'OCTAGAM administrée dans les essais cliniques était de 0,3 à 0,6 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

Traitement de remplacement dans les immunodéficiences secondaires

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

Exposition à la rougeole

Des conseils concernant la prophylaxie post-exposition à la rougeole ont été fournis par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et devraient être consultés. [36]

Les personnes recevant déjà des IgIV de remplacement à 400 mg / kg de poids corporel ou plus tous les mois sont considérées étant protégées contre la rougeole si la dernière dose d'IgIV a été reçue dans les trois semaines précédant l'exposition à la rougeole. Pour les patients recevant une dose inférieure à 400 mg / kg et / ou si l'intervalle depuis la dernière perfusion est supérieur à 3 semaines, il est recommandé d'administrer une dose unique de 400 mg / kg de poids corporel dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition.

Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose doit être administrée dès que possible.

Administration

Porter le produit à température ambiante ou corporelle avant l'utilisation. La prudence est de mise si le patient reçoit OCTAGAM 10 % pour la première fois.

Il est recommandé d'administrer OCTAGAM 10 % par voie intraveineuse à un débit initial de 1 mg/kg par minute (0,01 ml/kg par minute) pendant les 30 premières minutes. Si le produit est bien toléré, le débit peut être progressivement augmenté pour atteindre un maximum de 12 mg/kg par minute (0,12 ml/kg par minute). En cas d'apparition d'effets secondaires, diminuer le débit ou interrompre la perfusion jusqu'à la disparition des symptômes. La perfusion pourra alors reprendre au débit qui conviendra le mieux au patient.

Certains effets indésirables graves du médicament peuvent être imputables au débit de perfusion. La diminution du débit ou l'arrêt de la perfusion entraîne généralement la disparition rapide des symptômes.

Veiller à ce que les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ne soient pas hypovolémiques. Interrompre l'administration d'OCTAGAM 10 % en cas de détérioration de la fonction rénale.

Chez les patients présentant un risque de dysfonctionnement rénal ou d'événements thrombo-emboliques, administrer OCTAGAM 10 % en recourant au débit de perfusion le plus lent jugé efficace.

Produits parentéraux

Veiller à ce que les patients ne soient pas hypovolémiques avant de commencer la perfusion d'OCTAGAM. Les patients doivent être surveillés au moins pendant 20 minutes après l'administration du produit.

Il convient d'inspecter l'aspect d'OCTAGAM pour détecter la présence de particules et une éventuelle décoloration préalablement à son administration. Ne pas utiliser de solutions non homogènes ou présentant un dépôt. Étant donné le risque de contamination bactérienne, jeter tout produit ouvert restant. Chauffer OCTAGAM à température ambiante ou corporelle avant l'utilisation.

Il n'est pas nécessaire de filtrer OCTAGAM.

Précautions :

Ne pas mélanger les IgIV humaines avec d'autres produits médicaux. Utiliser une voie intraveineuse séparée pour la perfusion. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

Conditions et durée de conservation :

Ne pas utiliser le produit après la date de péremption. Le produit se conserve à une température située entre +2 °C et +8 °C pendant 24 mois à compter de la date de fabrication. Pendant cette période, le produit peut être conservé à une température ≤ 25 °C, mais pendant un maximum de 9 mois, après quoi il doit être utilisé ou éliminé.

Précautions particulières pour la conservation :

Garder le médicament à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, contacter le centre antipoison de votre région.
--

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie ou une hyperviscosité, notamment chez les patients âgés et chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Chez les patients souffrant d'une immunodéficience primaire ou secondaire, Octagam remplace/supplémente temporairement le déficit mesuré d'IgG plasmatique et rétablit ainsi l'immunocompétence.

Le mécanisme d'action des IgIV, dans le cadre du traitement du TPI, n'est pas encore parfaitement compris. Un mécanisme d'action possible consisterait en l'inhibition de la destruction des plaquettes sensibilisées par les auto-anticorps dans la circulation sanguine par blocage des récepteurs Fc des phagocytes induit par les IgG. Autre hypothèse possible : la régulation négative des lymphocytes B produisant des auto-anticorps plaquettaires par l'action d'anticorps anti-idiotypiques présents dans les IgIV [22,23].

Le mécanisme d'action d'OCTAGAM dans le traitement de la PDIC et du SGB n'est pas encore entièrement élucidé, mais ces deux maladies étant réputées auto-immunes, il est probable que le mécanisme d'action consiste en une modulation de ces processus ou en l'interférence avec eux

Pharmacodynamique

OCTAGAM contient principalement des immunoglobulines G (IgG) dotées d'un large éventail d'anticorps agissant contre différents agents infectieux – ce qui reflète l'activité des IgG observée dans la population de donneurs. OCTAGAM, qui est fabriqué à partir de dons mis en commun issus d'au moins 3 500 donneurs, présente une distribution des sous-classes d'IgG similaire à celle du plasma humain normal. Des doses adéquates d'IgIV peuvent permettre de normaliser des taux inhabituellement bas d'IgG [24-25].

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'OCTAGAM n'a pas fait l'objet d'une étude formelle chez les patients atteints de PTL.

Plusieurs études cliniques ont été spécifiquement conçues pour étudier le profil pharmacocinétique d'OCTAGAM 5 % après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées chez les patients présentant une immunodéficience primaire.

Le Tableau 1 propose un résumé de ces études. Les demi-vies rapportées étaient de 36 à 40 jours. Plusieurs facteurs, tels que la production endogène, le taux catabolique réel, la pathologie sous-jacente ou la variabilité entre patients, contribuent à expliquer la large fourchette observée pour les demi-vies terminales.

Tableau 1: Études pharmacocinétiques portant sur OCTAGAM 5 % chez les patients présentant une IDP

N° de l'étude (Protocole) Conception	N ^b re de patients Âge Sexe	Critères d'inclusion/d'exclusion sur le plan diagnostique	Schéma posologique thérapeutique	Données pharmacocinétiques
OCTA-06 Ouverte	14 patients 10 à 70 ans 8 hommes 6 femmes	Immunodéficience primaire, traitement par IgIV à dose fixe pendant ≥ 3 mois, taux minimum d'IgG sériques supérieur de ≥ 400 mg/dL à la valeur initiale, pas d'antécédents de réactions anaphylactiques à la suite de l'administration de sang ou de produits dérivés du sang, pas d'anticorps anti-IgA avérés	Octagam 5 % 400-600 mg/kg IV tous les 21 ou 28 jours pendant 12 mois	$t_{1/2}$ 40,7 ± 17,0 jours C_{max} 16,7 mg/ml SSC 7,022 ± 1,179 mg*h/ml
X (GAM-04) Ouverte	17 patients 10 à 17 ans 15 hommes 2 femmes	Syndromes d'immunodéficience primaire; titre IgG ≤ 3 g/L; pas d'antécédents de réactions anaphylactiques aux immunoglobulines	Octagam 5 % 200 à 400 mg/kg IV toutes les 3 semaines pendant 6 mois	$t_{1/2}$ 35,9 ± 10,8 jours $C_{ss\ max}$ 11,1 ± 1,9 g/L SSC _{ss} 160,1 ± 43,6 g • jour/L Clairance 0,07 ± 0,02 L/jour Volume de distribution : 3,7 ± 1,4 L

N° de l'étude (Protocole) Conception	N ^b re de patients Âge Sexe	Critères d'inclusion/d'exclusion sur le plan diagnostique	Schéma posologique thérapeutique	Données pharmacocinétiques
I (Aucun) Ouverte	12 patients 22 à 66 ans 4 hommes 8 femmes	Hypogammaglobulinémie primaire sévère, en traitement par IgG entraînant une concentration plasmatique > 4 g/L, pas d'élévation des enzymes hépatiques, séronégativité	Dose unique d'Octagam 5 % de 400 mg/kg en IV	$t_{1/2}$ 30,7 jours \pm 4,0

Après perfusion intraveineuse, un taux maximum d'OCTAGAM 5 % est obtenu dans les 30 minutes chez les patients présentant une immunodéficience primaire. En raison de la distribution des IgIV entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire, le taux d'IgG sériques chute d'environ 40 à 50 % pendant la première semaine suivant l'administration intraveineuse [21].

De fortes concentrations d'IgIV et un hypermétabolisme associé à une fièvre et une infection peuvent raccourcir la demi-vie [21].

Pour des informations détaillées sur l'efficacité, veuillez consulter la section PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES.

Populations particulières et affections

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez des patients présentant un risque accru, tels que les sujets âgés ou les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le produit se conserve à une température située entre +2 °C et +8 °C pendant 24 mois à compter de la date de fabrication. Pendant cette période, le produit peut être conservé à une température \leq 25 °C, mais pendant un maximum de 9 mois, après quoi il doit être utilisé ou éliminé.

Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser le produit au-delà de la date de péremption. Étant donné le risque de contamination bactérienne, jeter tout produit ouvert restant.

Ne pas mélanger les IgIV humaines avec d'autres produits médicaux. Utiliser une voie intraveineuse séparée pour la perfusion.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit non utilisé et le matériel à jeter doivent être éliminés selon les exigences locales en matière de produits sanguins.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OCTAGAM 10 % est une solution à 100 mg/ml pour perfusion intraveineuse.

Les formes posologiques offertes sont les suivantes :

- flacon de perfusion de 20 ml (2 g de protéines)
- flacon de perfusion de 50 ml (5 g de protéines)
- flacon de perfusion de 100 ml (10 g de protéines)
- flacon de perfusion de 200 ml (20 g de protéines)

Nature et contenu du récipient :

Une dose de 100 mg/ml d'OCTAGAM 10 % contient les ingrédients actifs suivants : immunoglobuline intraveineuse (humaine), 1 millilitre (ml) de solution contenant 100 mg de protéines constituées d'au moins 96 % de gammaglobuline. Chaque paquet contient un flacon en verre d'OCTAGAM 10 % prêt à l'emploi ainsi que la notice.

Composition quantitative	pour 1 ml
Immunoglobuline G humaine normale (IgG)	100 mg
Maltose	90 mg
Triton X-100	5 µg
TNBP	1 µg
Eau pour injection	1 ml
IgA	≤ 0,4 mg

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : OCTAGAM[®] 10 %, immunoglobuline intraveineuse (humaine)
- Nom chimique : Immunoglobuline G (humaine)
- Formule moléculaire et masse moléculaire : sans objet
- Formule développée : sans objet
- Propriétés physicochimiques : Le poids moléculaire est de 146 à 170 kD. Toutes les immunoglobulines ont une structure identique et sont constituées de quatre chaînes de polypeptides, à savoir deux chaînes lourdes et deux chaînes légères non glycosylées. L'IgG humaine est divisée en quatre sous-classes : IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄ en raison de différences mineures dans la séquence d'acides aminés. Le point isoélectrique se situe entre 5,0 et 9,5.

Normes pharmaceutiques

OMS. ATC 02 J06BA/Immunoglobuline G (humaine)

Caractéristiques du produit

OCTAGAM est élaboré par fractionnement à l'éthanol à froid de dons de plasma humain frais congelé. Chaque préparation provient d'un bassin contenant au moins 3 500 dons de plasma humain frais congelé. L'inactivation des virus est effectuée au moyen d'une méthode solvant/détergent (S/D) et d'un traitement pH 4 spécifique. Le traitement pH 4 permet également de réduire l'activité anticorps et l'agrégation des polymères d'IgG. Les résidus de réactifs S/D sont éliminés par extraction à l'huile (pour le TNBP), puis par chromatographie C18 (Triton X-100) avant filtration stérile. Les résidus d'éthanol sont éliminés par ultrafiltration et diafiltration. Une seconde étape d'ultrafiltration et de diafiltration élimine tous les ions, comme le sodium, et augmente le contenu protéique pour qu'il atteigne approximativement 10 %. La totalité du processus de fabrication est réalisée dans des conditions à faible pH de manière à préserver les molécules IgG natives.

Après ajout de maltose, la solution d'IgG à 10 % est soumise à une filtration stérile et versée dans des flacons en verre silicé. Le produit final ne contient pas de sel et il est inutile de le diluer avec une solution saline avant l'administration.

Le produit final subit un contrôle afin de détecter la présence éventuelle d'AgHBs et d'anti-VIH 1-2. Seules les préparations obtenant un résultat négatif à tous ces tests sont validées pour commercialisation par le Service de contrôle de la qualité d'Octapharma.

Inactivation des virus

OCTAGAM est soumis à une double inactivation des virus. Deux procédés établis sont intégrés au processus de fabrication, à savoir la méthode S/D et un traitement pH 4 spécifique.

La méthode S/D, élaborée par le New York Blood Center, a été validée pour son efficacité tant sur les virus modèles que sur les virus réels, ainsi que lors de divers tests sur des chimpanzés. L'inactivation effective a été démontrée pour un certain nombre de virus, parmi lesquels les virus VIH adjoints expérimentalement, les virus de l'hépatite non-A non-B (souche de Hutchinson), le VHB et le VHC.

ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité et l'innocuité

Le Tableau résume l'essai clinique réalisé chez des patients atteints de PTI.

Tableau 2 : Résultats de l'étude clinique effectuée chez des patients atteints de PTI

Numéro de l'étude (Protocole) Conception	Dosage, voie d'administration et durée	Nombre de sujets Sexe (Tranche d'âge)	Critère principal	Résultats
GAM10-02 Ouverte	Octagam 10 % 1 g/kg par jour pendant 2 jours consécutifs en IV	116 patients 42 hommes, 74 femmes (17-88 ans)	Taux de réponse : augmentation de la numération plaquettaire à ≥ 50 x 10 ⁹ /L dans les 7 jours après traitement	Taux de réponse global de 80 %.

D'après la conception initiale de l'essai et la définition du critère, la réponse clinique (à savoir, l'élévation de la numération plaquettaire à au moins 50 x 10⁹/l en 7 jours) s'est élevée à 82 % chez les patients atteints de PTI *chronique*.

Les résultats de l'étude GAM10-02 ont été réanalysés post hoc en se basant cette fois sur les définitions revues et corrigées suivantes de la notion de « réponse clinique ».

Définition de « réponse clinique »	N^{bre} (%) de patients atteints de PTI chronique présentant une « réponse clinique »
Critère standard d'efficacité : • Élévation de la numération plaquettaire à $\geq 50 \times 10^9/L$ en 7 jours	53/65 (81,5 %)
Les analyses post hoc supplémentaires réalisées en dehors de l'étude initiale ont produit les résultats suivants :	
Analyse post hoc n°1 : • Élévation de la numération plaquettaire à $\geq 50 \times 10^9/L$ en 7 jours • Aucune médication interdite • Aucun besoin d'étamsylate ou d'augmenter la dose d'étamsylate pendant les 7 premiers jours • Pas de retrait de l'étude dans les 7 premiers jours • Diminution des hémorragies	49/65 (75,4 %)
Analyse post hoc n°2 : • Élévation de la numération plaquettaire à $\geq 50 \times 10^9/L$ en 7 jours • Aucune médication interdite • Aucun besoin d'étamsylate* • Pas de retrait de l'étude dans les 7 premiers jours • Diminution des hémorragies	37/66 (56,1 %)

* L'étamsylate est un hémostatique de synthèse qui a été utilisé exclusivement dans les sites polonais et tchèques de l'étude. Il n'a pas été interdit lors de l'étude GAM10-02 et n'a aucun effet sur la numération plaquettaire. Selon une sous-analyse, cette substance ne biaise pas les résultats relatifs aux hémorragies attribuables à l'étamsylate (39 % des sujets sous étamsylate n'ont pas présenté d'hémorragie au jour 3 de l'étude contre 63 % des sujets qui n'ont pas reçu l'étamsylate).

Dans l'étude GAM10-02, 14 sujets ont présenté des EI graves. Tous les EI graves sauf un (céphalées) étaient non liés au médicament à l'étude. Chez 5 sujets sur 14, l'EI grave a consisté en une récurrence du PTI. Deux patients ont été hospitalisés pour des raisons indépendantes du PTI, et une thrombopénie a été détectée par des tests de routine en laboratoire. Huit sujets ont présenté une récurrence du PTI qui a été classée en EI non grave. Seul un cas de récurrence du PTI a conduit au retrait de l'étude. Les données sur l'innocuité issues d'essais cliniques figurent dans la section PARTIE I – EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques.

Études sur la MIP

Le Tableau 3 résume les quatre études cliniques qui ont été réalisées chez des patients souffrant de MIP.

Tableau 3 : Résultats des études effectuées chez des patients souffrant de MIP

Numéro de l'étude (Protocole) Conception	Dosage, voie d'administration et durée	Nombre de sujets Sexe (Tranche d'âge)	Critère principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des dosages particuliers
OCTA-06 Ouvverte	Octagam 5 % 400 à 600 mg/kg IV tous les 28 jours ou 300 à 450 mg/kg IV tous les 21 jours pendant 12 mois	46 patients 28 hommes, 18 femmes (6 à 74 ans)	Principal = infections graves par année Secondaire = jours de travail/d'école manqués, hospitalisations, visites au médecin/à l'urgence, autres infections	Taux d'infections graves = 0,115 infections/patient/an (intervalle de confiance 98 % 0,033 à 0,279). Le nombre de jours de travail/d'école manqués, d'hospitalisation et de visite au médecin/à l'urgence représentait dans chaque cas 1,5 % ou moins des jours d'étude.
X (GAM-04) Ouvverte	Octagam 5 % 200 à 400 mg/kg IV toutes les 3 semaines pendant 6 mois	17 patients 15 hommes, 2 femmes (10 à 17 ans)	Nombre de jours d'école manqués, avec infections, sous antibiotiques et à l'hôpital ; fréquence et type d'infections	Type et gravité des infections similaires à ceux observés au sein de la population normale ; aucune infection grave menant à l'hospitalisation ; faible nombre de journées d'école manquées, avec infection et avec fièvre
V (GAM/III/D) Ouvverte	Octagam 5 % 300 mg/kg IV chaque mois pendant 6 mois	10 patients 7 hommes, 3 femmes (2,5 à 9 ans)	Taux minimaux d'IgG et sous-classes après la troisième injection, nombre et gravité des infections	Efficace pour maintenir les taux minimaux et réduire l'incidence d'infections ; aucune infection grave et 5 patients entièrement libres d'infection
I (Aucun) Ouvverte	Dose unique d'Octagam 5 % 400 mg/kg IV	12 patients 4 hommes, 8 femmes (20 à 66 ans)	Concentrations sériques et demi-vie d'IgG et de sous-classes d'IgG	Augmentation significative de l'IgG ; demi-vie comparable à celle d'autres produits (30,7 ± 4,0 jours)

EI = événement indésirable, HBsAg = antigène de surface de l'hépatite B, VHC = virus de l'hépatite C, VIH = virus de l'immunodéficience humaine, IV = intraveineux, RCP = réaction en chaîne de la polymérase, ER = salle d'urgence, IgA = immunoglobuline A, IgG = immunoglobuline G, IgIV = immunoglobuline intraveineuse, MIP = maladie d'immunodéficience primaire

Les données d'innocuité tirées des essais cliniques se trouvent dans la section PARTIE I – EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament dans les essais cliniques.

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC)

Une revue systématique des essais cliniques portant sur l'utilisation d'IgIV similaires dans le traitement de la PDIC a permis de conclure que l'IgIV est un traitement efficace et comparable à d'autres traitements tels que la plasmaphérese thérapeutique et les corticostéroïdes à haute dose [26].

L'utilisation d'Octagam chez des patients atteints de PDIC a été analysée dans le cadre d'une étude de série de cas auprès de 47 patients. En raison de sa nature rétrospective, cette étude n'a pas permis de parvenir à une conclusion au sujet de l'efficacité du médicament, mais elle n'a mis en évidence aucun résultat inattendu en matière d'innocuité. Les doses d'Octagam administrées étaient très variables, mais elles approchaient la dose recommandée dans la revue systématique ci-haut mentionnée, soit 2 g/kg comme dose initiale, suivie d'une dose de 1 g/kg toutes les 3 semaines pendant 24 semaines.

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Les données à l'appui de l'utilisation d'OCTAGAM 10% dans le traitement des cas modérés à graves de SGB chez les adultes lorsqu'utilisé dans les deux premières semaines d'apparition de la maladie proviennent d'une revue systématique d'essais cliniques fournissant des données de qualité modérée [20].

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études pharmacologiques non cliniques

OCTAGAM est une préparation contenant des immunoglobulines naturelles humaines destinées principalement à une utilisation en tant que substitut pour atteindre des taux physiologiques normaux. C'est pourquoi les études pharmacodynamiques standard habituellement effectuées sur l'administration de substances nouvelles aux espèces utilisées communément ne sont pas applicables à ce produit.

La littérature scientifique existante établit clairement que des éléments traces de TNBP et de Triton X-100 ne peuvent produire d'effet pharmacodynamique.

Études pharmacocinétiques non cliniques

Les études pharmacocinétiques réalisées au sujet des effets de protéines humaines sur l'animal ne peuvent permettre de prédire leurs effets chez l'homme : en tant que protéines étrangères, les protéines humaines sont éliminées plus rapidement chez l'animal que chez l'homme. C'est pourquoi aucune étude pharmacocinétique traditionnelle n'a été réalisée pour OCTAGAM.

Une étude pharmacocinétique a été effectuée sur des rats à qui des doses intraveineuses de TNBP + Triton X-100 (300 + 1 500 µg/kg) ont été administrées. Les concentrations de TNBP et Triton X-100 dans le plasma, les urines et les selles ont été déterminées.

La demi-vie d'élimination du TNBP était d'approximativement 20 minutes. La substance a été détectée dans les urines, et de très petites quantités ont été excrétées dans les selles. Aucune trace de Triton X-100 n'a été détectée dans le plasma, dans les urines et dans les selles.

D'après la littérature scientifique, la demi-vie plasmatique du TNBP est de 1,3 heure chez le rat. Les études sur l'absorption et le métabolisme chez le rat et le chien indiquent que 90 % des alkylphénol éthoxylates ingérés (par ex., le Triton X-100) sont excrétés dans les 72 heures.

Pharmacocinétique humaine

Les effets pharmacocinétiques d'OCTAGAM n'ont pas fait l'objet d'études formelles. Toutefois, comme l'unique différence entre OCTAGAM 10 % et OCTAGAM 5 % réside dans la concentration protéique du produit final, les données pharmacocinétiques indiquées ci-dessous valent également pour OCTAGAM 10 %, les doses des sujets étant déterminées en fonction de leur poids corporel.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez les patients atteints d'immunodéficience primaire (IDP) ont montré qu'OCTAGAM 5 % est immédiatement et totalement biodisponible dans la circulation sanguine des receveurs après l'administration intraveineuse. OCTAGAM 5 %, comme les autres produits contenant des IgG, est rapidement distribué entre le plasma et les liquides extravasculaires. Un équilibre est atteint entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire après environ trois à cinq jours. OCTAGAM 5 % a une demi-vie moyenne d'environ 40 jours, selon les mesures effectuées chez les patients atteints d'IDP. La demi-vie peut cependant varier d'un patient à un autre [21, 27, 28].

Le Tableau 4 offre un aperçu des paramètres pharmacocinétiques d'OCTAGAM. Les demi-vies déclarées variaient de 36 à 40 jours. Plusieurs facteurs tels que la production endogène, le taux de catabolisme effectif, la maladie sous-jacente ou la variabilité entre les patients contribuent à expliquer la vaste fourchette observée pour les demi-vies terminales.

Tableau 4 : Études de pharmacocinétique humaine à l'aide d'OCTAGAM 5 %

Numéro de l'étude (Protocole) Conception	Nbre de patients Âge Sexe	Diagnostic Critères d'inclusion/d'exclusion	Traitement Schéma posologique	Données pharmacocinétiques
OCTA-06 Ouverte	14 patients 10 à 70 ans 8 hommes 6 femmes	Maladie d'immunodéficience primaire, traitement par IgIV à une dose stable pendant ≥ 3 mois, taux minimal d'IgG sérique ≥ 400 mg/dL au-dessus de l'état de référence, aucun antécédent de réactions anaphylactiques au sang ou aux produits dérivés de sang, aucun signe d'anticorps anti- IgA	Octagam 5 % 400 à 600 mg/kg IV tous les 21 ou 28 jours pendant 12 mois	$t_{1/2}$ 40,7 \pm 17,0 jours C_{max} 16,7 mg/ml ASC 7,022 \pm 1,179 mg*h/ml
X (GAM-04) Ouverte	17 patients 10 à 17 ans 15 hommes 2 femmes	Syndromes d'immunodéficience primaire ; titre d'IgG ≤ 3 g/L ; aucun antécédent de réactions anaphylactiques aux immunoglobulines	Octagam 5 % 200 à 400 mg/kg IV toutes les 3 semaines pendant 6 mois	$t_{1/2}$ 35,9 \pm 10,8 jours $C_{ss\ max}$ 11,1 \pm 1,9 g/L ASC _{ss} 160,1 \pm 43,6 g • jour/L Élimination 0,07 \pm 0,02 L/jour Volume de distribution: 3,7 \pm 1,4 L
I (Aucun) Ouverte	12 patients 22 à 66 ans 4 hommes 8 femmes	Hypogammaglobulinémie primaire grave sous traitement par IgG de sorte que la concentration plasmatique > 4 g/L, aucun accroissement d'enzymes hépatiques, aucun VIH	Dose unique d'Octagam 5 % 400 mg/kg IV	$t_{1/2}$ 30,7 jours \pm 4,0

PTI = Purpura thrombopénique immunologique; LLC = Leucémie lymphocytaire chronique
SAPP = Syndrome des antiphospholipides en phase primaire; MM = Myélome multiple

Études pivot de pharmacocinétique à doses multiples

Dans l'étude américaine pivot de pharmacocinétique, Étude OCTA-06, un sous-ensemble de 14 patients âgés de 10 à 70 ans et souffrant de DIP ont fait l'objet d'une évaluation pharmacocinétique dans le cadre du protocole [19]. Les patients ont reçu des perfusions d'OCTAGAM 5 % (400 à 600 mg/kg IV) toutes les 3 à 4 semaines pendant 12 mois. L'analyse pharmacocinétique de l'IgG totale, des sous-classes d'IgG et d'anticorps spécifiques aux antigènes sélectionnés a été effectuée chez ces patients. Des échantillons pharmacocinétiques ont été prélevés avant le traitement et après le 5^e mois de traitement (après la 5^e perfusion pour les

patients qui suivaient un schéma de perfusions de 28 jours, et après la 7^e perfusion pour les patients qui suivaient un schéma de perfusions de 21 jours).

En ce qui concerne les patients suivant le schéma de perfusions de 21 jours, la concentration d'IgG totale moyenne à 15 minutes après la perfusion était de 1 453,3 mg/dL; la concentration moyenne diminuait régulièrement jusqu'à une valeur de 768,8 à 28 jours après la perfusion, soit une diminution d'environ 47 %. En ce qui concerne les patients suivant le schéma de perfusions de 28 jours, la concentration d'IgG totale moyenne 15 minutes après la perfusion était de 1 762,5 mg/dL; la concentration moyenne diminuait régulièrement jusqu'à une valeur de 789,4 à 28 jours après la perfusion, soit une diminution d'environ 55 %. À chaque évaluation post-perfusion, à l'exception de celle effectuée 21 jours après la perfusion, les taux d'IgG totale étaient plus élevés chez les patients suivant le schéma de perfusions de 28 jours que chez ceux suivant le schéma de perfusions de 21 jours. Les baisses des taux des sous-classes d'IgG suivaient généralement une tendance similaire à celle observée pour les taux d'IgG totale.

Tableau 5 : Concentrations sériques de l'IgG totale (mg/dL) en fonction du temps pour Octa-06

	Schéma de perfusions			
	21 jours		28 jours	
Temps après la perfusion	Moyenne	ET	Moyenne	ET.
15 min	1 453,3 (n=6)	293,7	1 762,5 (n=8)	308,8
28 jours	768,8 (n=6)	183,1	789,4 (n=8)	134,2

Pour l'IgG totale, la C_{max} moyenne était de 1 661 mg/dL, le T_{max} moyen était de 0,3 jour, l'ASC moyenne était de 29,258 jours•mg/dL, et la demi-vie sérique estimative était de 40,7 jours. Il y avait 2 patients pour lesquels le T_{max} était de beaucoup supérieur à celui des autres patients. Le patient 06/16 avait un T_{max} de 0,9 jour, et le patient 06/33 avait un T_{max} de 2,9 jours; la valeur la plus élevée suivante pour le T_{max} était de 0,04 jour (environ 1 heure). Il semble donc que ces deux patients étaient responsables de la valeur apparemment élevée de T_{max} pour l'IgG totale présentée ci-dessus. Pour les sous-classes 1, 2 et 3 d'IgG, le T_{max} moyen était d'environ 0,08 jour (environ 2 heures); pour la sous-classe 4 d'IgG, le T_{max} moyen était de 0,7 jour (environ 16 heures). La raison de ce retard apparent dans le temps pour atteindre la C_{max} pour l'IgG₄ n'est pas connue. Les demi-vies sériques estimatives moyennes pour l'IgG₂ et l'IgG₄ étaient d'environ 38 à 40 jours. La raison de cette différence notable n'est pas connue.

Dans l'Étude X, qui est également une étude pivot sur le plan pharmacocinétique, 16 des 17 patients (âgés de 10 à 17 ans) présentant des syndromes de MIP ont fait l'objet d'une enquête (un patient est sorti prématurément et n'était pas inclus dans l'analyse pharmacocinétique). Durant la période de traitement, les patients ont reçu 9 cycles d'OCTAGAM 5 % 200 à 400 mg/kg toutes les 3 semaines. En plus de l'échantillon de référence, 2 échantillons ont été obtenus avant et après chaque administration. Après la dernière perfusion d'OCTAGAM 5 %, plusieurs échantillons pharmacocinétiques ont été prélevés au cours d'une période de 3 semaines.

Durant la période de traitement, la C_{\max} moyenne à l'état stationnaire ($C_{ss \max}$) était de $11,1 \pm 1,9$ g/L; le taux minimal moyen ($C_{ss \min}$) était de $6,2 \pm 1,8$ g/L. La différence moyenne entre le taux minimal et le taux maximal après la perfusion était de $4,9 \pm 0,9$ g/L.

La demi-vie terminale de l'IgG totale était de $35,9 \pm 10,8$ jours, la médiane étant de 34,0 jours. Les demi-vies des sous-classes (moyenne et écart type) étaient de $36,3 \pm 9,2$ jours (médiane 37,8) pour l'IgG₁, $37,1 \pm 13,9$ jours (médiane 32,1) pour l'IgG₂, $28,6 \pm 10,4$ jours (médiane 27,6) pour l'IgG₃ et $15,6 \pm 4,5$ jours (médiane 16,4) pour l'IgG₄. Le volume de distribution pour l'IgG totale était de $3,7 \pm 1,4$ L et la clairance corporelle totale était de $0,07 \pm 0,02$ L/jour.

Études de pharmacocinétique à dose individuelle

L'Étude 1 comprenait 12 patients adultes présentant une hypogammaglobulinémie primaire. Des doses individuelles ont été administrées dans le but d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérabilité d'OCTAGAM 5 % 400 mg/kg. La demi-vie d'IgG moyenne de $30,7 \pm 4,0$ jours était similaire à celle d'autres produits IgIV. La concentration d'IgG moyenne avant la perfusion était de $8,9 \pm 2,5$ g/L. Après la perfusion, l'IgG sérique a culminé à $17,6 \pm 2,3$ g/L au jour 2, puis a diminué lentement au cours d'une période de 28 jours. Concernant les sous-classes d'IgG, les taux d'IgG₁, IgG₂ et IgG₃ ont augmenté de manière significative après la perfusion d'OCTAGAM 5 %. Aucune demi-vie ne pouvait être calculée pour l'IgG₄.

Les résultats ont montré que la pharmacocinétique des immunoglobulines suit des courbes de déclin à deux phases, la phase α et la phase β . La phase α rapide représente une redistribution de l'IgG à différents compartiments corporels et la phase β plus lente représente le catabolisme de la protéine.

Les demi-vies calculées pour l'IgG totale et les sous-classes d'IgG pertinentes étaient similaires aux valeurs déclarées pour d'autres préparations. La faiblesse de l'étude tient au fait que tous les patients ont reçu une autre marque d'IgIV une semaine avant le traitement par OCTAGAM 5 %, de sorte qu'un effet différé ne peut être exclu. Cependant, dans une étude ultérieure (Étude X), ces résultats ont été confirmés et les conclusions tirées de la présente étude sont donc valables.

Pharmacodynamique humaine

Les IgIV contiennent principalement de l'IgG avec un vaste spectre d'anticorps contre différents agents infectieux.

OCTAGAM contient toutes les activités IgG qui sont présentes dans la population normale. Le produit est préparé à partir de matériel provenant d'au moins 3 500 donneurs. Il a une distribution de sous-classes d'IgG qui est presque proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses adéquates de ce produit médicinal peuvent rétablir des taux anormalement faibles d'IgG pour les faire passer dans la plage normale.

Le mode d'action d'IgIV dans les maladies auto-immunes n'est pas bien compris, bien que plusieurs mécanismes aient été proposés [29-31].

Les enquêtes *in vitro* prouvent que différents mécanismes sont responsables des effets cliniques de l'IgIV dans de nombreuses maladies avec pathogenèse auto-immune, tels que l'induction des cytokines, des récepteurs de cytokines solubles et de l'antagoniste des récepteurs de cytokines avec propriétés anti-inflammatoires. En outre, des études *in vitro* ont montré la stimulation des cellules phagocytaires par l'IgIV, l'inhibition de la lyse des cellules rouges par le biais du complément et la modulation vers le bas de la prolifération lymphocytaire et la production d'ERO (espèces réactives d'oxygène) à partir de monocytes. [32-34]. Chez les patients infectés par le VIH-1, il a été prouvé que l'administration d'IgIV modulait vers le bas une activité accrue du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Tous ces effets peuvent contribuer aux effets immunomodulateurs des préparations d'IgIV. Dans un modèle de perfusion *ex vivo* cochon à humain de xéno greffe rénale, OCTAGAM s'est avéré prolonger la survie du rein lorsqu'ajouté au perfusant sanguin humain. Cet effet peut être médié par modulation d'activation du complément. Les résultats de cette étude montrent que l'IgIV peut être utile pour amortir le rejet hyperaigu [35].

TOXICOLOGIE

Études de toxicité animale

L'IgG est un constituant normal de l'organisme humain. Chez l'animal, les tests de toxicité par administration unique ne sont pas pertinents étant donné que les doses élevées nécessaires entraîneraient un surdosage d'IgG. Les tests de toxicité par administration répétée, de même que les études sur la toxicité embryofœtale des préparations d'immunoglobulines, ne peuvent être pratiqués car ils entraîneraient l'induction d'anticorps ainsi que des interférences avec les anticorps. Les effets de la préparation sur le système immunitaire d'animaux nouveau-nés n'ont pas fait l'objet d'études.

Les données cliniques n'ayant fourni aucune preuve d'effet tumorigénique ou mutagénique des IgG, il n'apparaît pas nécessaire de mener des études expérimentales, notamment sur les espèces hétérologues.

L'évaluation préclinique d'OCTAGAM s'est donc concentrée sur la détermination de son innocuité par rapport aux impuretés issues du processus de fabrication. Le degré d'impuretés est contrôlé pour être conforme aux spécifications du processus de fabrication relatives aux matières premières, aux vérifications effectuées au cours du processus et aux spécifications du produit final. Le TNBP et le Triton X-100 sont utilisés en tant que réactifs S/D pour l'inactivation des virus. Un programme d'études a été mis en place pour évaluer l'effet toxicologique de ces composés. En outre, une étude sur la tolérance locale d'OCTAGAM 10 % a été réalisée.

Toxicité par administration unique

La toxicité aiguë du TNBP + Triton X-100 dans un rapport de mélange de 1 + 5 a été étudiée chez des rats ayant reçu une injection IV, la voie d'administration visée chez l'humain. Pour ce mélange, la dose toxique minimum s'est élevée à 10 mg/kg de poids corporel. Dans le tableau sur la toxicité

après injection IV unique figurent essentiellement les symptômes suivants : ataxie, dyspnée, réduction de la motilité, hypotonie musculaire, convulsions toniques, position abdominale ou latérale et mydriase. Aucun changement pathologique causé par les substances n'a été mis en évidence lors de la dissection des animaux morts prématurément ou de ceux qui ont survécu. Rien n'indique la prédisposition d'un sexe par rapport à l'autre.

Après l'application intrapéritonéale unique de TNBP + Triton X-100 dans un rapport de mélange de 1 + 20, mais aussi de substances individuelles, le tableau sur la toxicité s'est avéré identique à celui obtenu après l'injection IV. Aucune différence n'a été observée en termes de sensibilité entre les rats adultes et les rats nouveau-nés après l'administration intrapéritonéale unique de TNBP + Triton X-100 (1 + 5).

Toxicité par administration répétée

Le TNBP et le Triton X-100 ont été administrés quotidiennement par injection IV à des rats et des chiens sur une période de 13 semaines. Trois combinaisons de doses ont été utilisées pour chaque espèce.

Rat : 12 µg TNBP/kg + 60 µg Triton X-100/kg

60 µg TNBP/kg + 300 µg Triton X-100/kg

300 µg TNBP/kg + 1 500 µg Triton X-100/kg

Chien : 13 µg TNBP/kg + 65 µg Triton X-100/kg

50 µg TNBP/kg + 250 µg Triton X-100/kg

500 µg TNBP/kg + 2 500 µg Triton X-100/kg

Avec la dose la plus faible, aucun signe d'intolérance locale ou systémique n'a été observé. Avec la dose moyenne et la dose élevée, des lésions locales ont été observées aux sites d'injection (entre autres, décoloration, induration et nécroses chez le rat, dilatation et/ou induration veineuse chez le chien). Pour les deux espèces, l'injection de la dose plus élevée n'a plus été possible après la 7^e ou la 8^e semaine.

Ces résultats relatifs à l'intolérance locale ne présentent aucune pertinence clinique pour l'utilisation d'OCTAGAM chez l'homme, étant donné que le produit final ne contient, au maximum, qu'un sixième de la concentration toxique utilisée lors de l'expérience sur l'animal. En outre, ces résultats ont été observés dans des conditions extrêmes, à savoir une administration quotidienne pendant 13 semaines. En raison de la dilution rapide d'OCTAGAM dans la circulation sanguine, un facteur de dilution supplémentaire de plus de mille a été employé lors de l'utilisation clinique.

Aucun changement systémique causé par ces substances n'a été observé chez le rat. Aucune différence avec le groupe témoin n'a été détectée chez le chien, mis à part de légers changements hématologiques, à savoir une baisse de l'hématocrite, de l'hémoglobine et des érythrocytes et une accélération de la vitesse de sédimentation.

La littérature traite de rapports sur des tests *in vitro* lors desquels le Triton X-100 a été testé afin de déterminer ses effets cytotoxiques sur les fibroblastes humains. Le Triton X-100 s'est avéré présenter une toxicité modérée. Une diminution flagrante de la toxicité du Triton X-100 dans les cultures de fibroblastes humains a pu être observée suite à l'ajout de protéines sériques.

Lors des tests de toxicité sous-chronique réalisés *in vivo* et décrits ci-dessus, mais aussi lors des tests de cytotoxicité inclus dans les tests pilotes des études sur la mutagénicité, aucun signe de lésion cellulaire significative sur le plan toxicologique n'a été observé.

In vitro, le Triton X-100 inhibe l'activité enzymatique dans le système sans cellule. La CI_{50} se situait aux environs de 25 ppm. Étant donné la dilution rapide des quantités résiduelles du Triton X-100 provenant d'OCTAGAM lorsqu'il est perfusé *in vivo*, ces résultats *in vitro* semblent ne pas être pertinents sur le plan toxicologique.

Rien n'indique que les quantités résiduelles de TNBP ou de Triton X-100 dans les doses susceptibles d'être administrées dans le cadre de l'utilisation clinique d'OCTAGAM puissent avoir des effets sur le sang ou les composants sanguins des patients.

Toxicité pour la reproduction

Une étude sur les propriétés embryotoxiques et tératogéniques du TNBP et du Triton X-100 a été réalisée chez le rat et le lapin.

Rat : 100 µg TNBP/kg + 500 µg Triton X-100/kg

300 µg TNBP/kg + 1 500 µg Triton X-100/kg

900 µg TNBP/kg + 4 500 µg Triton X-100/kg

Lapin : 50 µg TNBP/kg + 250 µg Triton X-100/kg

150 µg TNBP/kg + 750 µg Triton X-100/kg

400 µg TNBP/kg + 2 250 µg Triton X-100/kg

Aucun test n'a été réalisé sur la fertilité et l'efficacité reproductive ou sur le développement périnatal et postnatal puisque rien n'indique un quelconque effet des substances sur les organes reproducteurs.

Chez le rat, certaines malformations ont été observées, mais il s'agissait d'un type de malformation survenant couramment aussi chez les rats du groupe témoin. Aucune malformation due aux substances n'a été observée chez le lapin.

Le développement périnatal n'a pas été altéré chez le rat. Dans le groupe de lapins recevant la dose la plus élevée, on a noté une légère augmentation du taux de résorption et une diminution du poids des fœtus.

Tolérance locale

Une étude relative à l'administration intraveineuse (10 ml/animal dans les 60 minutes), intra-artérielle (10 ml/animal dans les 10 minutes) et paraveineuse (0,5 ml/animal en bolus) d'OCTAGAM 10 % a été réalisée sur 4 lapins de chaque groupe. Une solution saline isotonique a été administrée à chaque animal selon l'injection effectuée au site controlatéral et a servi de solution de contrôle négatif. Les animaux ont été observés pendant 72 heures. Les lapins ont ensuite été sacrifiés pour qu'un examen histologique soit réalisé.

OCTAGAM 10 % a été bien toléré après l'administration IV et intra-artérielle, et a donné lieu à des effets proches de l'irritation qui étaient comparables à ceux observés dans le groupe témoin après l'injection paraveineuse.

Génotoxicité

Le TNBP et le Triton X-100 (1 + 5) ont été testés *in vitro* (test d'Ames, test HPRT) et *in vivo* (rats; analyse chromosomique, test du micronucleus). Le test ECS (*in vitro*) et le test du micronucleus ont été réalisés, chez la souris, pour étudier les effets du TNBP uniquement. Aucun signe de propriétés mutagéniques n'a été observé.

Aucune mention d'une éventuelle mutagénicité du TNBP ou du Triton X-100 n'est faite dans la littérature.

Cancérogénicité

Aucun signe de potentiel cancérigène du TNBP + Triton X-100 n'a été observé lors des études sur la toxicité subaiguë et la mutagénicité déjà décrites.

Immunotoxicité

Les études toxicologiques menées par le déposant n'ont mis en évidence aucune propriété sensibilisante du TNBP et/ou du Triton X-100, ce qui concorde avec la littérature existante.

RÉFÉRENCES

1. Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
2. Harkness K, Howell SJ, Davies-Jones GA: Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barre syndrome. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1996;60:586-
3. Reinhart WH, Berchtold PE: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992;339:662-664.
4. Silbert PL, Knezevic WV, Bridge DT: Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurology* 1992;42:257-258.
5. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, et al: Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218.
6. Shah S, Vervan M: Use of i.v. immune globulin and occurrence of associated acute renal failure and thrombosis. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2005;62:720-725.
7. Ahsan N: Intravenous immunoglobulin induced-nephropathy: a complication of IVIG therapy. *J Nephrol* 1998;11:157-161.
8. Brannagan TH, III, Nagle KJ, Lange DJ, et al: Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
9. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP: Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc.Nephrol* 1997;8:1788-1794.
10. Schifferli JA: High-dose intravenous immunoglobulin treatment and renal function; in Dominioni L, Nydegger UE (eds): *Intravenous immunoglobulins today & tomorrow*. London, Royal Society of Medicine Services Ltd., 1992, pp 27-33.
11. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, et al: Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
12. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, et al: Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;82:3789-

13. Wilson JR, Bhoopalam H, Fisher M: Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
14. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, et al: In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J.Autoimmun.* 1999;13:129-135.
15. Enokibori M, Kuge M, Mori K: Anaphylactoid reaction to maltose 5% solution during spinal anaesthesia. *Can.J Anaesth.* 1998;45:52-55.
16. Kannan S, Rowland CH, Hockings GI, et al: Intragam can interfere with blood glucose monitoring. *Med J Aust.* 2004;180:251-252.
17. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR.Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 1993;42:1-18.
18. Kannan S, Rowland CH, Hockings GI, Tauchmann PM. Intragam can interfere with blood glucose monitoring. *Med J Aust.* 2004;180(5):251-2
19. Ochs HD, Pinciaro PJ, The Octagam Study Group: Octagam((R)) 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2004;24:309-314.
20. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database SystRev.* 2012;7:Art. No. CD002063-DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub5.
21. Morell A, Schurch B, Ryser D, Hofer F, Skvaril F, Barandun S. In vivo behaviour of gamma globulin preparations. *Vox Sang.* 1980;38(5):272-83.
22. Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol.* 2000;37(3):261-6.
23. Lazarus AH, Freedman J, Semple JW: Intravenous immunoglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): mechanisms of action. *Transfus.Sci.* 1998;19:289-294.
24. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N.Engl.J.Med.* 1988;319:902-907.

25. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al: Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann.Intern.Med.* 1984;101:435-439.
26. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de HR, van S, I. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;12:CD001797.
27. Koleba T, Ensom MH: Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2006;26:813-827.
28. Teschner W, Butterweck HA, Auer W, et al: A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by a state-of-the-art process. *Vox Sang.* 2007;92:42-55.
29. Bayary J, Dasgupta S, Misra N, et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int.Immunopharmacol.* 2006;6:528-534.
30. Chapel H: Intravenous immunoglobulin therapy. *QJM.* 1996;89:641-643.
31. Schiff RI: Intravenous gammaglobulin, 2: Pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *Pediatr.Allergy Immunol.* 1994;5:127-156.
32. Aukrust P, Froland SS, Liabakk NB, et al: Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood* 1994;84:2136-2143.
33. Aukrust P, Muller F, Nordoy I, et al: Modulation of lymphocyte and monocyte activity after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Clin.Exp.Immunol.* 1997;107:50-56.
34. Aukrust P, Muller F, Svenson M, et al: Administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) in vivo--down-regulatory effects on the IL-1 system. *Clin Exp Immunol* 1999;115:136-143.
35. Fiane AE, Videm V, Mellbye OJ, et al: Immunoglobulin prolongs survival of pig kidneys perfused ex vivo with human blood. *Scand.J.Immunol.* 1998;47:568-574.
36. Tunis MC, Salvadori MI, Dubey V, Baclic O. Updated NACI recommendations for measles post-exposure prophylaxis, *CCDR* 2018; volume 44-9

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

OCTAGAM 10 %

[Immunoglobuline intraveineuse (humaine)]

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OCTAGAM 10% et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur OCTAGAM 10%. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament :

OCTAGAM 10 % est utilisé dans les cas suivants :

Patients atteints d'un

Purpura thrombopénique immunologique (PTI) présentant un risque hémorragique élevé, ou avant une intervention chirurgicale afin de corriger la numération plaquettaire.

Chez les patients qui ont besoin d'un traitement de remplacement d'anticorps en raison d'une déficience immunitaire primaire ou secondaire.

Chez les patients adultes qui souffrent d'une forme modérée à grave du syndrome de Guillain-Barré.

Effet du médicament :

OCTAGAM 10 % est connu comme traitement de remplacement d'anticorps parce qu'il remplace les anticorps anti-IgG manquants et bien nécessaires chez les personnes présentant de bas niveaux de ces protéines luttant contre les infections (syndromes d'immunodéficience primaire (IDP) et secondaire).

Le mécanisme d'action du médicament sur le PTI, et le SGB n'est pas parfaitement connu, mais possède un effet modulateur du système immunitaire.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

Ne pas utiliser OCTAGAM 10% si :

- Vous présentez des antécédents de réaction allergique à une préparation contenant des immunoglobulines humaines.
- Vous présentez un déficit en immunoglobulines A (IgA), avec présence connue d'anticorps anti-IgA.
- Vous êtes allergique à l'un des composants de la préparation.

Ingrédients médicinaux :

Immunoglobuline intraveineuse (humaine), 10 %

Ingrédients non médicinaux importants :

Maltose, Triton X-100, TNBP, eau pour injection, IgA

Forme posologique :

OCTAGAM 10% est une solution à 100 mg/ml pour perfusion intraveineuse disponible sous différentes formes posologiques :

- 1 flacon de perfusion de 20 ml
- 1 flacon de perfusion de 50 ml
- 1 flacon de perfusion de 100 ml
- 1 flacon de perfusion de 200 ml

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

Comme toutes les formulations d'immunoglobuline intraveineuse, ce produit est fabriqué à partir de plasma humain, lequel peut contenir des agents infectieux tels que des virus de l'hépatite et d'autres maladies virales. Des mesures rigoureuses sont appliquées lors de la collecte de plasma humain et de la fabrication des produits à base de plasma humain afin d'en assurer l'innocuité virale. Dans le cas particulier d'OCTAGAM 10%, l'innocuité virale a été améliorée en intégrant deux étapes d'inactivation/de retrait des virus lors du processus de fabrication. Votre médecin doit discuter avec vous des risques et des bienfaits de ce produit avant de vous l'administrer.

Mise en garde : événements thromboemboliques

- Des événements thromboemboliques tels que crise cardiaque, accident vasculaire cérébral et obstruction d'une veine profonde (p. ex., dans un mollet) ou d'un vaisseau sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) peuvent se produire avec l'administration d'immunoglobuline humaine par voie intraveineuse (IgIV).
- Des événements thromboemboliques surviennent plus fréquemment chez les patients qui présentent des facteurs de risque thromboembolique préexistants en lien avec l'administration d'IgIV.

En général, les facteurs de risque thromboembolique comprennent l'obésité, un âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré, la survenue antérieure d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral ou de l'obstruction d'une veine profonde ou autre, de longues périodes d'immobilisation et la prise de certaines hormones (p. ex., la pilule).

- Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

AVANT d'utiliser OCTAGAM 10 %, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- Vous avez récemment présenté des problèmes cardiaques ou des caillots sanguins.
- Vous êtes enceinte ou allaitez.
- Vous présentez les facteurs de risque suivants : néphropathie, diabète, déshydratation sévère, surpoids, prise de médicaments néphrotoxiques, ou si vous avez plus de 65 ans.
- Vous avez des antécédents d'allergie à des produits contenant du maïs.
- Vous avez des antécédents d'allergie à des produits contenant du maïs.
- Vous utilisez un appareil de mesure de la glycémie ou de

la glycosurie car le maltose contenu dans ce produit peut interférer avec les mesures.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue avec OCTAGAM 10%. L'administration d'OCTAGAM 10% peut ralentir la protection offerte par les vaccins à virus vivant atténué contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle pendant au moins six semaines, et jusqu'à 3 mois ou plus.

La tubulure de perfusion peut être rincée avant et après l'administration d'OCTAGAM 10% à l'aide d'une solution physiologique salée ou d'une solution de dextrose (5 %) et d'eau. Les composants utilisés dans l'emballage d'OCTAGAM 10% ne contiennent pas de latex.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la(les) dose(s) d'OCTAGAM 10 % qui vous sera (seront) administrée(s) sous forme de perfusion (injection lente dans une veine). La dose que vous recevrez dépendra de votre situation clinique et de votre maladie, mais les doses indiquées ci-dessous correspondent aux doses initiales d'OCTAGAM 10 % généralement acceptées :

Traitement immunomodulateur en cas de PTI – 2 g/kg répartis en deux doses de 1 g/kg (10 ml/kg) administrées deux jours consécutifs.

Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Pour les patients atteints du syndrome de Guillain-Barré, la dose de départ habituelle d'OCTAGAM 10 % est de 2 g/kg de poids corporel, administrée en doses fractionnées sur 2 à 5 jours consécutifs.

Dans le cadre d'un traitement de remplacement pour une immunodéficience primaire ou secondaire, la dose est de 100 à 600 mg/kg de poids corporel, toutes les 3 à 4 semaines.

Il n'est pas nécessaire de filtrer OCTAGAM 10 %.

Surdosage :

Un surdosage est possible chez les patients en surpoids, âgés ou en cas d'insuffisance rénale.

En cas de surdosage du médicament, contacter immédiatement un médecin, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Sans objet.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Parmi les effets secondaires, citons les frissons, la fièvre, les céphalées, les douleurs musculaires comme les douleurs rachidiennes ou thoraciques, les bouffées vasomotrices, les

nausées, les réactions allergiques (comme les modifications de pression artérielle, les difficultés respiratoires, la coloration bleue de la peau ou des muqueuses, la tachycardie), les étourdissements, la fatigue, la somnolence, les réactions cutanées (comme les éruptions transitoires, les démangeaisons et l'urticaire), méningite transitoire (méningite aseptique réversible), diminution transitoire des globules rouges (anémie hémolytique réversible /hémolyse) les douleurs abdominales, les diarrhées et les vomissements. Les symptômes suivants peuvent indiquer la survenue d'événements thrombo-emboliques : oppression ou douleurs thoraciques, troubles de la vision ou de l'élocution, hémiplégie/hémi-parésie, troubles du mouvement, douleur ou endolorissement dans la (les) jambe(s) ou le(s) mollet(s), œdème au niveau du (des) mollet(s) ou de la partie inférieure de la (des) jambe(s), ou cyanose. Consulter votre médecin en cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	réaction de type allergique		T	T
	céphalées	T		T
	nausées	T		T
	fièvre	T		
Rare	réactions cutanées comme l'urticaire		T	T
	douleurs rachidiennes ou thoraciques		T	T
	frissons		T	T

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très rare	choc		T	T
	œdème de la langue ou du visage		T	T
	migraine		T	T
	étourdissements	T		T
	douleurs cardiaques		T	T
	palpitations		T	T
	diminution ou augmentation de la pression artérielle		T	T
	difficultés respiratoires ou toux		T	T
	vomissements		T	T
	diarrhées		T	T
douleurs abdominales		T	T	

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par OCTAGAM 10%, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

À conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant 24 mois au maximum. Pendant cette période, le produit peut être conservé à une température ≤ 25°C pendant 9 mois au maximum. À l'issue de cette période, le produit doit être utilisé ou éliminé. Réchauffer le produit à température ambiante ou corporelle avant utilisation. Ne pas congeler. Ne pas exposer le médicament au soleil. Éliminer toute solution restante après utilisation. Ne pas utiliser le produit au-delà de la date de péremption.

Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Pour informer le Programme Canada Vigilance de toute réaction indésirable suspecte associée à l'utilisation de médicaments, vous pouvez choisir entre les options suivantes

- Déclaration en ligne à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Appel sans frais : 1-866-234-2345
- Envoi d'un formulaire de déclaration au Programme Canada Vigilance :
 - Par fax sans frais : 1-866-678-6789
 - Par courrier : Programme Canada Vigilance, Santé Canada

Des étiquettes pré-affranchies, le formulaire de déclaration à Canada Vigilance et les instructions à suivre pour rendre compte de réactions indésirables sont disponibles sur le site Internet de MedEffect™ à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour des informations concernant la prise en charge de réactions indésirables, contacter votre médecin. Le Programme Canada Vigilance ne dispense pas de conseils d'ordre médical

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ainsi que la monographie de produit intégrale préparés pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante : <http://www.octapharma.com>, ou en communiquant avec Octapharma Canada Inc. au 1-888-438-0488

Le présent feuillet a été rédigé par Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.

Dernière révision : 29 avril 2019