

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

GAMMAGARD LIQUID

Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %

Solution pour perfusion à 1 g/10 mL, 2,5 g/25 mL, 5 g/50 mL, 10 g/100 mL, 20 g/200 mL et
30 g/300 mL

Préparation pharmaceutique

Traitement de substitution des déficits immunitaires

Shire Pharma Canada ULC
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Numéro de contrôle de la présentation : 215002

Date de révision : 04 mai 2018

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.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	41
MICROBIOLOGIE.....	44
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	53
.....	

GAMMAGARD LIQUID

Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse à 10 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Solution pour perfusion 1,0 g/10 mL 2,5 g/25 mL 5,0 g/50 mL 10,0 g/100 mL 20,0 g/200 mL 30,0 g/300 mL	Aucun des ingrédients non médicinaux n'est pertinent sur le plan clinique. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

GAMMAGARD LIQUID est un produit biologique liquide à base d'IgG purifiée à une concentration en protéines de 10 % p/v. Cette préparation est une solution isotonique contenant une concentration d'environ 100 mg de protéines par mL, dont au moins 98 % de gammaglobuline, et d'un pH de 4,6 à 5,1^a. Le stabilisant est la glycine, présente à 0,25 M (0,20 à 0,30 M). Le produit ne contient aucun agent de conservation.

GAMMAGARD LIQUID est offert en 6 conditionnements : solution à 1 g dans 10 mL, 2,5 g dans 25 mL, 5 g dans 50 mL, 10 g dans 100 mL, 20 g dans 200 mL et 30 g dans 300 mL. Le produit est conditionné dans des récipients en verre de type I, fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc bromobutyl.

Le procédé de fabrication de GAMMAGARD LIQUID utilise une procédure de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode de Cohn-Oncley modifiée qui permet d'isoler une fraction intermédiaire d'immunoglobuline G (IgG), appelée Précipité G, à partir de pools de plasma humain congelé. Le Précipité G est encore purifié grâce à un processus continu utilisant la chromatographie d'échange de cations faibles (CM-Sépharose à débit rapide) et la chromatographie d'échange d'anions faibles (ANX-Sépharose à pH 4 à débit rapide, à faible substitution), jusqu'à la formulation finale. Trois étapes spécialisées de réduction de la charge virale sont incluses dans le processus de purification en aval du Précipité G : un traitement par

^a Le pH est mesuré après dilution de la solution à 1 % de protéines dans une solution saline. La plage de pH s'étend de 4,6 à 5,1, ce qui correspond à une plage de 4,4 à 4,9 lorsque la solution est mesurée non diluée. La mesure de la solution non diluée a été effectuée au cours du développement du procédé et de la formulation, et elle sera effectuée de façon régulière en cours de fabrication afin de contrôler le procédé.

solvant-détergent (S/D), une nanofiltration et une incubation à pH faible et température élevée de la formulation finale. La formulation finale est obtenue par une étape d'ultra/diafiltration sur tampon glycine 0,25 M à un pH de 4,2 afin d'atteindre les critères finaux d'acceptation, soit une osmolalité de 240 à 300 mOsmol/kg, un pH de 4,6 à 5,1¹ et une concentration en IgG humaines de 9,0 à 11,0 %.

Ce produit est préparé à partir d'un large pool de plasma humain, pouvant contenir les agents causaux de l'hépatite et d'autres affections virales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

GAMMAGARD LIQUID fait partie du groupe de pharmacothérapie des sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, à administrer par voie intraveineuse; code ATC : J06BA02. L'ingrédient actif de GAMMAGARD LIQUID est l'IgG humaine polyvalente. Le procédé de fabrication dans sa totalité ne compromet pas la structure d'origine ni la fonction des molécules d'IgG. Le produit conserve donc la même distribution en sous-classes et le large spectre de spécificités des anticorps présents dans le plasma humain, et exerce toutes les activités biologiques critiques des molécules d'anticorps polyvalents. Le mode d'action exact dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas entièrement élucidé, mais comprend des effets immunomodulateurs.

Les immunoglobulines par voie intraveineuse sont indiquées dans les syndromes d'immunodéficience primaire et dans le cas de carences immunitaires secondaires, comme dans le cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire grave, et chez les enfants atteints de sida congénital ou ayant subi une greffe de moelle osseuse allogénique. Elles sont également recommandées dans le cadre d'un traitement immunomodulateur en cas de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) et pour le traitement de la neuropathie motrice multifocale (NMM).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GAMMAGARD LIQUID est indiqué pour les affections ci-dessous :

- **Déficit immunitaire primaire**

Traitement substitutif dans les cas de syndromes de déficit immunitaire primaire (DIP) comprenant :

- l'agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie
- l'immunodéficience commune variable
- l'immunodéficience combinée grave
- le syndrome de Wiskott-Aldrich

- **Déficit immunitaire secondaire**

Traitement substitutif dans les cas de syndromes de déficit immunitaire secondaire (DIS) comprenant :

- la leucémie lymphoïde chronique de type B
- l'infection par le VIH en pédiatrie
- la greffe de moelle osseuse allogénique

- **Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)**

- **Neuropathie motrice multifocale (NMM)**

Traitement d'entretien visant à augmenter la force musculaire et à réduire l'état d'invalidité des patients adultes atteints d'une NMM.

GAMMAGARD LIQUID doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié et expérimenté en ce qui concerne l'utilisation des immunoglobulines dans le traitement du DIP, du DIS et du PTI. Une prise en charge appropriée du traitement et de ses éventuelles complications n'est possible que lorsque l'accès aux infrastructures de diagnostic et de soins est possible.

Gériatrie et pédiatrie (enfants âgés de plus de 24 mois) :

Le critère d'inclusion en matière d'âge pour l'étude clinique 160101 était : âge > 24 mois. Toutefois, aucune étude gériatrique ou pédiatrique précise n'a été menée.

CONTRE-INDICATIONS

GAMMAGARD LIQUID est contre-indiqué chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité grave à l'immunoglobuline (humaine).

Les patients qui ont un important déficit en IgA (IgA < 0,05 g/L) peuvent produire des anticorps pouvant provoquer une réaction anaphylactique grave. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID ont été signalés, même s'il contient peu d'IgA ($\leq 0,14$ mg par mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

L'administration de préparations à base d'immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse a été associée à des cas

- de dysfonction rénale, y compris la néphrite tubulaire aiguë et la néphropathie tubulaire proximale,
- d'insuffisance rénale aiguë (y compris GAMMAGARD LIQUID),
- de néphrose osmotique,
- d'accidents thrombotiques, et
- de décès¹.

Les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë sont les suivants : insuffisance rénale préexistante, quelle qu'en soit la gravité, diabète sucré, âge avancé (> 65 ans), hypovolémie, septicémie, paraprotéïnémie ou prise de médicaments néphrotoxiques. En particulier chez les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les préparations d'IgIV doivent être administrées à la concentration minimale disponible et au débit de perfusion le plus faible possible. Les cas de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë signalés ont été associés à l'emploi de nombreuses préparations d'IgIV homologuées, mais les préparations contenant du saccharose comme stabilisant étaient responsables d'une large part de ces cas. Des accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par IgIV ont été signalés, notamment un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde. Ainsi, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines.

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

Les facteurs de risque des accidents thromboemboliques comprennent : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, immobilisation prolongée, hypovolémie grave, états hypercoagulables, utilisation d'estrogènes, cathéters veineux centraux à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire. Pour plus d'information, veuillez consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Accidents thrombotiques.

GAMMAGARD LIQUID ne contient pas de saccharose. La glycine, un acide aminé, est utilisée comme stabilisant.

Le médecin doit discuter avec le patient des avantages et des risques de ce produit.

Généralités

GAMMAGARD LIQUID est un dérivé du plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et, en théorie, l'agent pathogène classique responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des virus encore inconnus ou émergents et d'autres pathogènes. Le risque de transmission de maladies infectieuses a été réduit par un contrôle de la sélection des donneurs de plasma pour exclure ceux ayant été exposés à certains virus, par l'analyse des dons visant la détection de certaines infections virales et par l'inactivation ou l'élimination de certains virus. Ces mesures de contrôle (notamment un traitement par solvant-détergent, une nanofiltration de 35 nm et une incubation à pH faible à des températures élevées de 30 °C à 32 °C) sont considérées comme efficaces dans le cas des virus enveloppés comme le VIH, le VBH et le VHC, ainsi que pour le VHA et le parvovirus B19, des virus non enveloppés. Malgré ces mesures, il est impossible d'exclure totalement la possibilité de transmission de maladies infectieuses par les dérivés du plasma. Il est également possible que des agents infectieux inconnus soient présents dans ce type de produit. Des signes et (ou) symptômes d'infections virales peuvent se manifester chez les personnes recevant une perfusion de produits sanguins ou plasmatiques. Les médecins et autres professionnels de la santé sont tenus de signaler TOUTE infection ayant pu être transmise par ce produit au fabricant (Shire).

GAMMAGARD LIQUID doit être administré uniquement par voie intraveineuse. Il existe une faible possibilité de réactions d'hypersensibilité d'anaphylaxie immédiates. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID ont été signalés. On doit avoir de l'épinéphrine et des antihistaminiques à portée de la main pour traiter une réaction anaphylactoïde aiguë.

Hypersensibilité

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut provoquer une réaction anaphylactique ainsi qu'une diminution de la tension artérielle, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur par immunoglobulines humaines normales. Les patients qui possèdent des anticorps anti-IgA ou qui présentent un déficit en IgA faisant partie d'un déficit immunitaire primitif sous-jacent pour lequel un traitement par IgIV est indiqué pourraient être plus susceptibles aux réactions anaphylactiques.

GAMMAGARD LIQUID n'est pas indiqué chez les patients ayant un déficit sélectif en IgA lorsqu'il s'agit d'un déficit isolé en IgA (voir CONTRE-INDICATIONS). Ces patients devraient seulement être traités si leur déficit en IgA est associé à une immunodéficiência pour laquelle un traitement par immunoglobulines pour injection intraveineuse est clairement indiqué.

Complications rénales

Des effets indésirables graves de dysfonction rénale ont été signalés chez des patients recevant un traitement par IgIV, en particulier avec les produits contenant du sucrose. (VEUILLEZ NOTER : GAMMAGARD LIQUID ne contient pas de sucrose). Ces effets comprennent une insuffisance rénale aiguë (y compris GAMMAGARD LIQUID administré par voie intraveineuse), une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale et une néphrose osmotique.

Un contrôle périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement important chez les patients jugés à risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Des cas d'insuffisance rénale aiguë associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID ont été signalés. Il faut s'assurer que le patient n'est pas hypovolémique avant d'amorcer la perfusion de GAMMAGARD LIQUID. Des explorations de la fonction rénale, dont le dosage de l'azote uréique sanguin et la mesure de la créatininémie, doivent être effectuées avant la première perfusion de produits à base d'immunoglobuline et à intervalles appropriés par la suite. Advenant une détérioration de la fonction rénale, il y aurait lieu d'envisager l'interruption de la perfusion.

Pour les patients jugés à risque de dysfonction rénale, il serait prudent de limiter le débit de la perfusion à moins de 3,3 mg IgG/kg/min (< 2 mL/kg/h).

Hémolyse

Les produits à base d'IgIV, notamment GAMMAGARD LIQUID, peuvent contenir des anticorps de groupe sanguin susceptibles d'agir comme hémolysines et d'induire la fixation *in vivo* des anticorps sur les globules rouges contenant de l'immunoglobuline. Ceci risque d'entraîner une réaction positive avec le test direct à l'antiglobuline (TDA, ou test de Coombs direct), dans de rares cas, entraîne une hémolyse^{2,3,4}. Une anémie hémolytique peut se produire après un traitement par IgIV (incluant GAMMAGARD LIQUID) en raison d'une séquestration accrue dans les globules rouges (voir EFFETS INDÉSIRABLES)⁵. Les receveurs d'IgIV doivent être surveillés afin de déceler des signes et symptômes éventuels d'hémolyse clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique (atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion) ont été signalés chez des patients ayant reçu des IgIV, dont GAMMAGARD LIQUID⁶. L'atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion se caractérise par une détresse respiratoire grave, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre,

et elle s'observe habituellement dans un délai de 1 à 6 heures après la perfusion. Les patients qui présentent une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion peuvent être pris en charge par oxygénothérapie avec assistance respiratoire adéquate.

Il convient de surveiller les receveurs d'IgIV afin de déceler tout effet indésirable pulmonaire éventuel. Si une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion est soupçonnée, réaliser des épreuves de laboratoire appropriées afin de déceler la présence éventuelle d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et le sérum du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Accidents thrombotiques

Des cas d'accidents thrombotiques et thromboemboliques, y compris un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire, ont été associés à l'administration d'IgIV (dont GAMMAGARD LIQUID administré par voie intraveineuse) (voir EFFETS INDÉSIRABLES)^{7,8,9,10,11,12,13,14,15}.

Parmi les facteurs de risque, citons l'obésité, l'hypertension, des antécédents d'athérosclérose, de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, des facteurs de risque cardiovasculaire multiples, l'âge avancé, une insuffisance du débit cardiaque, le diabète sucré, les troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis et (ou) une hyperviscosité connue ou suspectée, une hypercoagulabilité, l'utilisation d'estrogènes, les cathéters veineux centraux à demeure, une hypovolémie grave et une immobilisation prolongée.

Les risques et les avantages potentiels des IgIV doivent être évalués par rapport à ceux des autres traitements pour tous les patients chez qui l'administration d'IgIV est envisagée. Étant donné qu'une thrombose est possible en l'absence de facteurs de risque connus, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. La plus faible dose possible du médicament doit être administrée, au débit de perfusion le plus faible possible. Les patients doivent être adéquatement hydratés au moment de l'administration.

Une première mesure de la viscosité du sang doit être envisagée chez les patients à risque de syndrome d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent des cryoglobulines, une hyperchylomicronémie à jeun ou des taux élevés de triacylgycérols (triglycérides), ou des gammopathies monoclonales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire). Il faut surveiller la manifestation de signes et de symptômes de thrombose chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité et la viscosité du sang doit être évaluée.

Syndrome de méningite aseptique

Le syndrome de méningite aseptique a été signalé par suite de l'administration d'IgIV, dont GAMMAGARD LIQUID. L'interruption du traitement a produit une rémission sans séquelles en quelques jours. Ce syndrome se manifeste généralement de quelques heures à deux jours après le traitement. Il se caractérise par des signes et des symptômes tels que céphalée intense, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, douleurs accompagnant les mouvements oculaires, nausées et vomissements. L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) est souvent positif et on observe une pléocytose de plusieurs milliers de cellules (appartenant principalement à la lignée granulocytaire) par millimètre cube, ainsi que des taux élevés de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de milligrammes par décilitre. On doit soumettre les patients qui présentent une telle symptomatologie à un examen neurologique poussé comprenant des analyses du LCR, afin d'exclure les autres causes de méningite. Le syndrome de méningite aseptique peut survenir plus fréquemment chez les femmes.

Hyperprotéïnémie

L'hyperprotéïnémie et l'augmentation de la viscosité sérique peuvent se produire chez les patients qui ont reçu des IgIV. Certains produits à base d'IgIV peuvent aussi provoquer une hyponatrémie. Sur le plan clinique, il est primordial de distinguer l'hyponatrémie réelle de la pseudohyponatrémie, qui est associée à une baisse de l'osmolalité sérique calculée ou à un trou osmolaire élevé. En effet, tout traitement visant à diminuer le volume sérique d'eau libre chez les patients présentant une pseudohyponatrémie risque de causer une déplétion volumique, ce qui pourrait augmenter la viscosité sérique et la prédisposition du sujet aux accidents thrombo-emboliques.

Interférence avec les analyses de laboratoire

Après la perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire des divers anticorps ayant fait l'objet d'un transfert passif dans le sang du patient peut donner lieu à des résultats faussement positifs des analyses sérologiques comme c'est le cas du test de dépistage de l'hépatite A, de l'hépatite B, de la rougeole et de la varicelle. La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (ex. : A, B, D) peut interférer avec certains tests sérologiques de dépistage d'anticorps des globules rouges comme le test de l'antiglobuline (test de Coombs).

L'administration de GAMMAGARD LIQUID peut donner lieu à des résultats faussement positifs aux tests qui dépendent de la détection des bêta-D-glucanes pour le diagnostic des infections fongiques; cet effet peut persister plusieurs semaines après la perfusion du produit.

Populations particulières

Grossesse et allaitement :

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

L'innocuité de ce produit pharmaceutique chez les femmes enceintes n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés; il ne doit donc être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'avec prudence.

Il a été montré que l'administration de produits à base d'IgIV chez des patientes enceintes entraînait la diffusion du produit à travers le placenta, surtout au cours du troisième trimestre. Les professionnels de la santé doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire GAMMAGARD LIQUID.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Si des signes ou des symptômes d'hémolyse sont présents après une perfusion d'IgIV, il faut réaliser une épreuve de laboratoire de confirmation appropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion est soupçonnée, réaliser des épreuves de laboratoire appropriées afin de déceler la présence éventuelle d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et le sérum du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En raison du risque potentiellement accru de thrombose, envisager une première mesure de la viscosité du sang chez les patients à risque de syndrome d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent des cryoglobulines, une hyperchylomicronémie à jeun, des taux de triacylgcérols (triglycérides) élevés ou des gammopathies monoclonales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Présentation des effets indésirables du médicament

Différentes réactions légères à modérées peuvent survenir en cas de perfusion d'immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, telles que céphalées, fièvre, fatigue, frissons, bouffées vasomotrices, étourdissements, urticaire, respiration sifflante ou oppression, nausées, vomissements, tremblements, maux de dos, douleurs thoraciques, crampes musculaires et modification de la tension artérielle. En général, le type et la fréquence des effets

indésirables associés à GAMMAGARD LIQUID qui ont été signalés chez les patients atteints de déficits immunitaires primaires étaient semblables à ceux observés avec d'autres produits à base d'IgIV. Il est généralement possible de faire disparaître ces symptômes rapidement en diminuant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion. Bien que l'on n'ait pas signalé de réactions d'hypersensibilité dans les études cliniques sur GAMMAGARD LIQUID, il existe une faible possibilité de réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie immédiates. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD LIQUID ont été signalés. On doit avoir de l'épinéphrine et des antihistaminiques à portée de la main pour traiter une réaction anaphylactoïde aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a observé des cas de méningite aseptique réversible, des cas isolés d'anémie hémolytique ou d'hémolyse réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires avec des immunoglobulines normales humaines.

Des cas d'augmentation de la créatininémie et (ou) d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.

Très rarement : Réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament.

Des données sur les effets indésirables signalés ont été tirées de trois essais cliniques, soit deux essais sur le déficit immunitaire primaire (160101 et 160001) et un essai sur le purpura thrombopénique idiopathique (160002), auxquels ont été inscrits 106 sujets au total. Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence de plus de 1 % sont présentés dans le Tableau I-1. Tous les événements survenus étaient prévisibles en fonction des expériences précédentes avec des produits à base de gammaglobuline par voie intraveineuse.

Tableau I-1 : Effets indésirables associés à GAMMAGARD lors des essais cliniques sur le DIP et le PTI		
Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	Pourcentage de la fréquence par perfusion
Troubles du système nerveux	Migraine	1,36
	Céphalée	7,10
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	8,17
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Urticaire	1,27
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue	1,91
	Pyrexie	2,32
	Frissons	1,27

Lors de l'étude 160101, la sécurité virale a été évaluée par dépistage sérologique de la présence d'anticorps contre l'HBsAg et d'anticorps contre le VHC, le VIH-1 et le VIH-2 avant, pendant et à la fin de l'étude, ainsi que par des tests de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour détecter la présence éventuelle de séquences génomiques du VHB, du VHC et du VIH-1 avant l'étude et à la fin de celle-ci. Aucun des 61 sujets traités n'a présenté de résultat positif avant son inclusion dans l'étude et aucun n'est passé de négatif à positif au cours des 12 mois de l'étude.

Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence de plus de 1 % dans le cadre de l'essai clinique 160604 sur la NMM sont présentés dans le Tableau I-2.

Tableau I-2 : Effets indésirables associés à GAMMAGARD lors d'un essai clinique sur la NMM		
Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA	Pourcentage de la fréquence par perfusion
Troubles du système nerveux	Céphalée	3,46
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	3,15
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Spasmes musculaires	1,22

Un effet indésirable grave, soit l'embolie pulmonaire, a été signalé au cours de l'essai clinique 160604 sur la NMM. En raison de la faible fréquence d'embolie pulmonaire, il est impossible de parvenir à une conclusion concernant les facteurs de risque par indication, dose ou caractéristiques des patients.

Des contractions musculaires et une faiblesse musculaire n'ont été signalées que chez les patients atteints d'une NMM; une myalgie et une douleur au dos ont été signalées à une fréquence plus élevée chez les patients atteints de NMM, ce qui pourrait aussi être relié à leur maladie neuromusculaire sous-jacente.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques sur le DIP et le PTI (< 1 %)

Infections et infestations : méningite aseptique

Troubles hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie, anémie

Troubles psychiatriques : anxiété, insomnie

Troubles du système nerveux : amnésie, dysarthrie, étourdissements, dysgueusie, sensation de brûlure

Troubles de la vue : gonflement des yeux, douleur oculaire, conjonctivite

Troubles de l'oreille et de l'oreille interne : vertiges

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles vasculaires : hypertension, bouffées vasomotrices, phlébite, refroidissement des extrémités

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, douleur oropharyngée, rhinorrhée, gonflement oropharyngé, asthme, congestion nasale

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : prurit, dermatite, éruption cutanée érythémateuse, œdème de Quincke, sueurs froides

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs des membres, douleur au dos, myalgie, spasmes musculaires

Troubles généraux et réactions au point d'administration : affection pseudogrippale, œdème, sensation de chaleur, douleur au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, enflure au site de perfusion, prurit au site d'administration, réaction au site de perfusion, malaise

Évaluations : augmentation de la température corporelle, augmentation de la fréquence respiratoire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de globules rouges, baisses des valeurs de l'hématocrite, augmentation du taux d'urée, de créatinine ou de cholestérol dans le sang

Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : contusion

Effets indésirables du médicament lors de l'essai clinique sur la NMM (< 1 %)

Troubles psychiatriques : irritabilité

Troubles du système nerveux : migraine, hypoesthésie, paresthésie, trouble de l'équilibre

Troubles cardiaques : tachycardie sinusale

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, phlébite, bouffées de chaleur

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur oropharyngée, embolie pulmonaire

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, nausées

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée érythémateuse, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs des membres, douleur au dos, myalgie, spasmes musculaires, contractions musculaires, faiblesse musculaire

Troubles rénaux et urinaires : protéinurie

Troubles généraux et réactions au point d'administration : pyrexie, affection pseudogrippale, œdème périphérique, fatigue, frissons, asthénie, douleur thoracique, réactions liées à la perfusion

Évaluations : élévation de la tension artérielle, augmentation du taux d'alanine aminotransférase

Effets indésirables

En plus des effets indésirables du médicament indiqués ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été signalés pendant la période d'observation après l'évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'étude 160101 : sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex, candidose orale.

Observations hématologiques et valeurs biochimiques anormales

Les paramètres hématologiques et biochimiques ont été évalués chez tous les sujets de l'étude 160101 avant chaque perfusion et pendant la totalité des 12 mois de l'étude. Les valeurs moyennes de tous les paramètres d'analyse de laboratoire étaient constantes sur toute la durée de l'étude. Trois des résultats d'hématologie chez un sujet étaient en dehors de l'intervalle normal; ils ont été signalés comme étant des effets indésirables moins sérieux et se sont complètement résolus. Ces résultats étaient une numération érythrocytaire de $3,9 \times 10^6/\mu\text{L}$, un taux d'hématocrite de 31 % et une numération des globules blancs de $3,88 \times 10^3/\mu\text{L}$; tous ces résultats sont redevenus normaux de façon spontanée. Selon le système de graduation international, une seule diminution du taux d'hémoglobine au Grade 2 (sur une échelle de 0 à 4) a été observée, avec un résultat de 9,5 g/dL. Plusieurs patients présentaient un taux d'hémoglobine de Grade 1 (> 10,0 g/dL), en dessous de la limite inférieure de la normale. Au cours des trois essais cliniques, aucune diminution du taux d'hémoglobine n'a nécessité une évaluation plus poussée ni une intervention. Un sujet a présenté un taux élevé d'azote uréique sanguin (45 mg/dL) et de créatinine (1,4 mg/dL) à une seule reprise; ces résultats ont été signalés comme étant des effets

indésirables moins sérieux et se sont complètement résolus. Ces résultats se sont améliorés à 30 mg/dL et 0,8 mg/dL, respectivement, à la perfusion suivante. Six des patients ont présenté une seule augmentation transitoire des transaminases dans le sérum. Deux autres patients ont présenté des hausses persistantes des taux de transaminases, d'ALT et d'AST, qui étaient déjà présentes au début de l'étude, avant la perfusion de GAMMAGARD LIQUID. Aucune autre anomalie de la fonction hépatique n'a été observée. Aucune des anomalies observées dans les résultats d'analyse hématologique ou biochimique s'étant produite au cours de l'étude n'a nécessité d'intervention clinique et aucune n'a engendré de conséquences cliniques.

Effets médicamenteux indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance

Outre les effets indésirables constatés au cours d'essais cliniques, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ces effets sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : hémolyse

Troubles du système immunitaire : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, tremblements

Troubles vasculaires : infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, dyspnée

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur thoracique, frissons

Évaluations : réaction positive au test de Coombs, diminution de la saturation en oxygène

Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention : atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les anticorps présents dans les produits à base d'IgIV peuvent interférer avec la réponse des patients aux vaccins vivants comme ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la

varicelle¹⁷. Afin de prendre les précautions appropriées, le médecin qui procède à l'immunisation doit savoir si son patient a été traité récemment par des produits à base d'IgIV.

Les effets du mélange de GAMMAGARD LIQUID avec d'autres médicaments et solutions intraveineuses n'ont pas été évalués. On recommande d'administrer GAMMAGARD LIQUID à part des autres médicaments que reçoit le patient. Une solution saline normale ne doit pas être utilisée comme diluant. Si une dilution est souhaitable, GAMMAGARD LIQUID peut être dilué avec une solution de dextrose à 5 % dans l'eau¹⁶. Aucune autre interaction médicamenteuse ou compatibilité n'a été évaluée.

Interactions avec d'autres médicaments

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions avec les aliments

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

Interactions avec les plantes médicinales

Les interactions du médicament avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les examens de laboratoire

Les interactions du médicament avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions avec le mode de vie

Les interactions du médicament avec le mode de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le dosage et le schéma posologique dépendent de l'indication.

En traitement substitutif, la posologie pourra nécessiter une individualisation pour chaque patient, en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies sont indiquées ci-dessous à titre de recommandation générale.

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables thromboemboliques, GAMMAGARD LIQUID doit être administré au débit de perfusion le plus faible. Les patients doivent être adéquatement hydratés avant l'administration.

Chez les patients qui amorcent un traitement ou qui passent d'une marque d'immunoglobuline à administration intraveineuse à une autre, on recommande généralement d'amorcer la perfusion au débit le plus faible, puis d'augmenter jusqu'au débit maximal s'ils ont toléré plusieurs perfusions aux débits intermédiaires de perfusion.

On doit examiner GAMMAGARD LIQUID afin de déceler la présence de particules ou de décoloration avant son administration. Ne pas utiliser si on observe des particules ou une décoloration. N'administrer la solution que si elle est légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.

Dose recommandée et adaptation posologique

GAMMAGARD LIQUID est destiné à une administration par voie intraveineuse. La posologie pourra varier en fonction de l'état et du poids du patient. Les doses suivantes correspondent aux schémas posologiques actuellement recommandés¹⁷ :

Tableau I-3 Posologie recommandée et ajustement		
Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement de substitution des déficits immunitaires primaires	– dose de départ : 0,4 à 0,8 g/kg de PC – par la suite : 0,2 à 0,8 g/kg de PC	toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 à 6 g/L
Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires Greffe de moelle osseuse allogénique	0,2 à 0,4 g/kg de PC	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 à 6 g/L
Traitement des infections et prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte	0,5 g/kg	toutes les semaines à partir du Jour 7 et jusqu'à 3 mois après la transplantation
Absence persistante de production d'anticorps	0,5 g/kg	tous les mois jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne au niveau normal
Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 à 1 g/kg de PC ou 0,4 g/kg de PC/j	le Jour 1, avec possiblement une répétition dans les 3 jours pendant 2 à 5 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	0,5 à 2,4 g/kg	tous les mois selon la réponse clinique

Dose oubliée

Administrer le produit le plus tôt possible.

Administration

Les immunoglobulines humaines normales doivent être perfusées par voie intraveineuse au débit initial de 0,5 mL/kg de poids corporel/h pendant 30 minutes. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'augmenter graduellement le débit d'administration jusqu'à un maximum de 8 mL/kg de poids corporel/h. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables thromboemboliques, GAMMAGARD LIQUID ne devrait pas être administré au débit de perfusion le plus rapide permis.

Pour le traitement de la neuropathie motrice multifocale (NMM), les immunoglobulines humaines normales doivent être perfusées par voie intraveineuse au débit initial de 0,5 mL/kg de poids corporel/h. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'augmenter graduellement le débit d'administration jusqu'à un maximum de 5,4 mL/kg de poids corporel/h.

Certains effets indésirables, comme les céphalées et les bouffées vasomotrices, pourraient être liés au débit de perfusion. Il est généralement possible de faire disparaître ces symptômes rapidement en diminuant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion. On peut reprendre la perfusion à un débit qui n'entraîne pas une récurrence des symptômes (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des effets indésirables pourraient survenir plus fréquemment chez les patients qui reçoivent des produits à base d'IgIV pour la première fois, s'ils passent d'une marque à l'autre, ou si une longue période de temps s'est écoulée depuis la perfusion précédente (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La perfusion de GAMMAGARD LIQUID est recommandée à une concentration de 10 %. Ne pas utiliser de solution salinée ordinaire comme diluant. Si le produit doit être dilué, une solution aqueuse de dextrose à 5 % doit être utilisée comme diluant. La tubulure de perfusion peut être rincée avec une solution saline normale.

SURDOSAGE

Un surdosage risque d'entraîner une surcharge liquidienne et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment chez les patients âgés ou les patients souffrant d'une altération de la fonction cardiaque ou rénale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Action

Les immunoglobulines sont les molécules qui représentent l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Elles ont deux fonctions distinctes : l'une consiste à se lier de façon précise à l'antigène de l'agent pathogène ayant provoqué la réponse immunitaire grâce à leur zone de liaison à l'antigène, et l'autre consiste à engager les fonctions d'effecteur du système immunitaire, qui vont éliminer l'antigène grâce à leur région Fc constante.

Les immunoglobulines ont une capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques, de trois façons différentes :

- En liant les immunoglobulines à l'antigène, son accès aux cellules est bloqué, c'est-à-dire que l'antigène est neutralisé.
- Lorsque les agents pathogènes ou les particules étrangères sont recouverts par des immunoglobulines, un processus, appelé opsonisation, fait que la portion Fc de l'anticorps attire des récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires, ce qui entraîne l'élimination et la destruction de l'agent pathogène.
- La portion Fc des complexes antigène-anticorps peut activer un complément qui renforce l'englobement des agents pathogènes par les phagocytes ou qui détruit directement certaines bactéries.

Profil pharmacodynamique

Groupe de pharmacothérapie : sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, à administrer par voie intravasculaire; code ATC : J06BA02.

Les immunoglobulines humaines normales contiennent principalement des immunoglobulines G (IgG) avec un large spectre d'anticorps spécifiques d'agents infectieux.

Les immunoglobulines humaines normales contiennent les anticorps IgG présents dans la population normale. Elles sont habituellement préparées à partir de pools de plasma regroupant au moins 1 000 dons. Elles possèdent une distribution de sous-classes d'immunoglobulines G étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses adéquates de ce produit pharmaceutique peuvent rétablir des taux anormalement bas d'immunoglobulines G à leurs valeurs normales.

Le mode d'action dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas entièrement élucidé, mais comprend des effets immunomodulateurs.

Profil pharmacocinétique

La biodisponibilité des immunoglobulines humaines normales dans la circulation du receveur est immédiate après administration par voie intraveineuse. Elles se distribuent assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire, de sorte que l'équilibre entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire est atteint en 3 à 5 jours environ.

Les paramètres pharmacocinétiques de GAMMAGARD LIQUID ont été déterminés par l'étude clinique 160001 menée auprès de 22 sujets atteints d'hypo et d'agammaglobulinémie. Dans cette étude, des doses de 300 à 450 mg/kg de poids corporel ont été administrées tous les 21 jours pendant environ 6 mois. GAMMAGARD LIQUID a une demi-vie d'environ 30 jours. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, en particulier en cas de déficit immunitaire primitif.

Les paramètres pharmacocinétiques des IgG totaux sont indiqués ci-dessous.

Tableau I-4			
Résumé des paramètres pharmacocinétiques de GAMMAGARD LIQUID			
(étude 160001)			
Paramètre	n	Médiane	IC à 95 %
ASC _{0-21j} (g·h/dL)	22	545	(490; 603)
C _{max} (mg/dL)	22	1 630	(1 470; 1 750)
C _{min} (mg/dL)	22	848	(772; 1 000)
T _{max} (heures)	22	0,25	(0,25; 0,25)
Demi-vie terminale (jours)	22	30,1	(27,1; 43,3)
Taux de récupération (mg/dL)/(mg/kg)	22	1,85	(1,71; 2,14)
Récupération <i>in vivo</i> (%)	22	89	(84; 101)

Des résultats similaires (demi-vie d'environ 35 jours) ont été obtenus dans l'étude clinique 160101. Des données pharmacocinétiques supplémentaires sur le produit sont résumées en Partie II de la monographie, section « Pharmacologie détaillée ». Les valeurs obtenues sont comparables aux paramètres rapportés pour d'autres immunoglobulines humaines.

Aucune étude pharmacocinétique complète n'a été menée chez les patients atteints de NMM. Cependant, les niveaux minimaux en IgG ont été mesurés dans cette population de patients (n = 44; étude en cinq phases de 12 semaines). Le niveau minimal sérique médian en IgG totales dans toutes les phases de l'étude, sans égard aux intervalles posologiques et à la longueur des

cycles de perfusion, était de 16,40 g/L (intervalle de confiance à 95 % : 15,7 à 17,1). Au cours de l'administration du placebo, le niveau minimal médian en IgG était de 12,35 g/L (IC à 95 % : 10,6 à 13,6). La relation entre la concentration sérique d'IgG et l'efficacité n'a pas été évaluée.

Absorption :

L'aire médiane sous la courbe (ASC_{0-21j}) observée dans l'étude clinique 160001 était de 545 g·h/dL, et la concentration maximale sanguine apparaît peu de temps après la perfusion intraveineuse.

Distribution et métabolisme :

Une fois l'équilibre atteint entre les compartiments intravasculaire et extravasculaire du corps, les protéines plasmatiques sont éliminées du plasma à vitesse constante, comme illustré habituellement par un modèle hypothétique à deux compartiments¹⁹. Les IgG et les complexes d'IgG sont décomposés dans les cellules de l'appareil réticulo-endothélial.

Excrétion :

Les demi-vies médianes déterminées dans les études cliniques n^{os} 160001 et 160101 étaient d'environ 30 et 35 jours, respectivement.

Populations et affections particulières

Les données pharmacocinétiques n'ont pas été établies dans des études séparées correspondant à des populations et à des affections particulières.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à **36 mois**. Ne pas congeler.

Ne pas utiliser après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette et sur la boîte. Conserver la fiole dans la boîte afin de la protéger de la lumière.

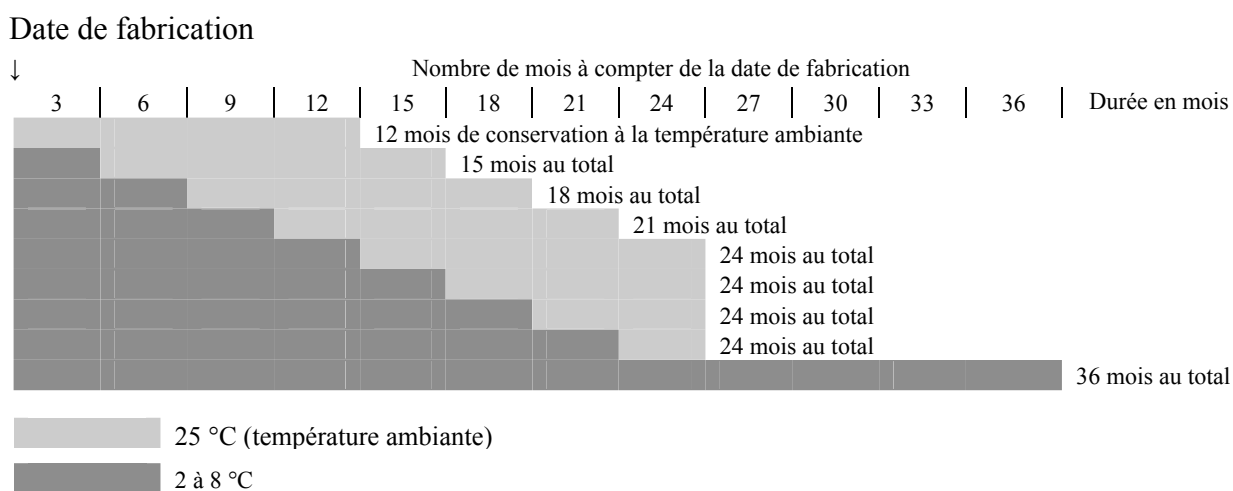
Conservation à la température ambiante : au cours des 24 premiers mois à compter de la date de fabrication, GAMMAGARD LIQUID peut être entreposé pendant une période continue pouvant aller jusqu'à 12 mois à la température ambiante (inférieure à 25 °C). Après cette période, tout produit inutilisé devra être jeté. Voir ci-dessous pour connaître les conditions de conservation.

La durée totale de conservation de GAMMAGARD LIQUID dépend du moment où la fiole a été placée à la température ambiante. Des exemples de durées de conservation sont illustrés à la

Figure 1. Si GAMMAGARD LIQUID est conservé à la température ambiante (inférieure à 25 °C), la date à laquelle la boîte est sortie du réfrigérateur doit être notée à l’emplacement prévu sur la boîte.

La nouvelle date d’expiration sera la plus rapprochée des deux cas : 24 mois à partir de la date de fabrication (indiquée sur la boîte) ou 12 mois à partir de la date à laquelle le produit a été sorti du réfrigérateur. Après avoir été sorti du réfrigérateur et conservé à la température ambiante, GAMMAGARD LIQUID doit être utilisé ou jeté; il ne doit pas être remis au réfrigérateur.

Figure 1
Conditions d’entreposage recommandées pour GAMMAGARD LIQUID



Exemple : si le produit a été sorti du réfrigérateur après 3 mois, il peut être conservé 12 mois à la température ambiante; la durée totale de conservation est de 15 mois.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit être amené à la température ambiante ou à la température corporelle avant utilisation.

Ne pas utiliser de solution salinée ordinaire comme diluant. Si une dilution à une concentration inférieure est justifiée, du dextrose à 5 % est recommandé.

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou décolorée, ou si elle contient un dépôt ou des matières particulières.

GAMMAGARD LIQUID doit être administré uniquement par voie intraveineuse. Les autres voies d’administration n’ont pas été étudiées.

Tout produit inutilisé ou déchet devra être mis au rebut conformément à la réglementation locale en vigueur.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Solution pour perfusion administrée par voie intraveineuse.

La composition de GAMMAGARD LIQUID est présentée dans le Tableau I-5 ci-dessous.

Tableau I-5 Composition cible en IgIV, 10 %							
Nom du composant	Formule, avec unité et (ou) pourcentage						Fonction
Protéines (avec au moins 98 % d'IgG)	1 g/fiole	2,5 g/ fiole	5 g/fiole	10 g/fiole	20 g/fiole	30 g/fiole	Ingrédient actif
Autres ingrédients							
Glycine	0,25 M	0,25 M	0,25 M	0,25 M	0,25 M	0,25 M	Stabilisant
Eau pour injection	10 mL	25 mL	50 mL	100 mL	200 mL	300 mL	Vecteur du médicament

GAMMAGARD LIQUID est offert en conditionnements de 1 g/10 mL, 2,5 g/25 mL, 5 g/50 mL, 10 g/100 mL, 20 g/200 mL et 30 g/300 mL.

Le produit est conditionné dans des récipients en verre de type I, fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc de bromobutyl.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune et nom chimique :

En raison du processus de fabrication continu de GAMMAGARD LIQUID avant les étapes de formulation finale, aucun stade distinct de substance médicamenteuse intermédiaire ne peut être défini. En conséquence, la nomenclature fournie ci-dessous se réfère au produit fini, constitué d'immunoglobulines humaines normales pour administration par voie intraveineuse (IgIV).

- Dénomination commune internationale (DCI) recommandée : immunoglobulines humaines normales (IVIg)
- Nom selon la pharmacopée européenne : immunoglobulines humaines normales pour administration par voie intraveineuse
- Code ATC : J06BA02
- Nom chimique : sans objet
- Code américain correspondant au nom selon la réglementation fédérale des États-Unis (21 CFR J 640,100) : immunoglobulines (humaines)
- Numéro de registre au CAS (Chemical Abstracts Service) : sans objet

Formule moléculaire, masse moléculaire et formule structurelle :

L'ingrédient actif de GAMMAGARD LIQUID est l'immunoglobuline G (IgG) humaine polyvalente. Les immunoglobulines sont constituées de quatre chaînes polypeptidiques, comprenant deux chaînes légères identiques de poids moléculaire de 25 kD environ, et deux chaînes lourdes identiques de poids moléculaire de 50 kD environ. Les quatre chaînes forment une structure tridimensionnelle en forme de Y, comme le montre la radiocristallographie. Des groupes glucidiques sont fixés par des liaisons covalentes à des positions distinctes des chaînes lourdes. La masse moléculaire globale des molécules d'IgG est de 150 kD environ.

Chacune des quatre chaînes dispose d'une région variable au niveau du N-terminal, contribuant au site de liaison des antigènes, et d'une région constante. La région constante des chaînes lourdes détermine l'isotype de l'anticorps (classe des chaînes lourdes). Les régions variables et constantes sont divisées en une série de domaines homologues comportant des séquences d'acides aminés similaires, se pliant chacun en une structure globulaire distincte.

Les chaînes légères sont reliées aux chaînes lourdes par des liaisons non covalentes et par des liaisons disulfures. Les régions variables des chaînes légères et lourdes sont appariées pour former deux sites identiques de liaison des antigènes, situés au niveau du N-terminal des bras du Y (dans la région Fab) et conférant à l'anticorps sa spécificité. Le tronc du Y, ou fragment Fc (fragment cristallisable), est constitué des deux extrémités carboxyliques des deux chaînes lourdes. Les régions charnières flexibles relient les segments Fab et Fc de l'immunoglobuline. Le fragment Fc et les régions charnières diffèrent dans les anticorps ayant des isotypes différents, déterminant ainsi leurs propriétés fonctionnelles.

L'immunoglobuline G correspond à la classe d'immunoglobuline la plus courante, avec un taux de 9 à 12 g par litre de plasma, et représentant environ 75 % du total des immunoglobulines dans le plasma des individus sains. L'immunoglobuline G est ensuite divisée en sous-classes constituées des différents isotypes de chaînes lourdes : IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄.

Dans le procédé de fabrication de GAMMAGARD LIQUID, la structure d'origine des anticorps IgG, la vaste diversité d'anticorps, ainsi que la distribution de sous-classes d'IgG sont assurées lors de l'enrichissement en IgG à partir de plasma humain.

Propriétés physico-chimiques

Les immunoglobulines sont les molécules qui représentent l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Elles ont deux fonctions distinctes : l'une consiste à se lier de façon spécifique à l'antigène de l'agent pathogène ayant provoqué la réponse immunitaire grâce à leur zone de liaison à l'antigène, et l'autre consiste à engager les fonctions d'effecteur du système immunitaire, qui vont éliminer l'antigène grâce à leur région Fc constante.

Les immunoglobulines ont une capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques, de trois façons différentes :

- En liant les immunoglobulines à l'antigène, son accès aux cellules est bloqué, c'est-à-dire que l'antigène est neutralisé.
- Lorsque les agents pathogènes ou les particules étrangères sont recouverts par des immunoglobulines, un processus, appelé opsonisation, fait que la portion Fc de l'anticorps attire des récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires, ce qui entraîne l'élimination et la destruction de l'agent pathogène.
- La portion Fc des complexes antigène-anticorps peut activer un complément qui renforce l'engloutissement des agents pathogènes par les phagocytes ou qui détruit directement certaines bactéries.

GAMMAGARD LIQUID est une préparation purifiée d'IgG isolée à partir de pools de plasma humain à l'aide d'une procédure de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode de Oncley modifiée, et encore purifiée par des étapes de chromatographie d'échange de cations faibles (CM-Sépharose à débit rapide) et de chromatographie d'échange d'anions faibles (ANX-Sépharose à pH 4 à débit rapide, à faible substitution). Le procédé de fabrication dans sa totalité ne compromet pas la structure d'origine ni la fonction des molécules d'IgG. Les IgG sont isolées sans aucune modification chimique ni enzymatique, les portions Fc et Fab sont laissées intactes, et les IgG n'activent pas de compléments ni la prékallitrène de façon non spécifique. Par conséquent, le produit conserve le large spectre de spécificités des anticorps ainsi que la distribution en sous-classes; le produit exerce toutes les activités biologiques critiques des molécules d'anticorps polyvalents. La distribution en sous-classes des IgG présentes dans le produit est comparable à celle que l'on trouve dans du sérum normal (French, 1986).

Les immunoglobulines de GAMMAGARD LIQUID présentent une biodisponibilité immédiate et totale dans la circulation du receveur après une administration par voie intraveineuse. Elles sont distribuées relativement rapidement entre le plasma et les compartiments extravasculaires, assurant ainsi une activité fonctionnelle immédiate dans la circulation. La demi-vie des IgG dans la circulation est d'environ 3 à 4 semaines. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, en particulier en cas de déficit immunitaire primitif. Les immunoglobulines G et les complexes d'IgG sont décomposés dans les cellules de l'appareil réticulo-endothélial.

Caractéristiques du produit

GAMMAGARD LIQUID est une solution d'immunoglobulines G (IgG) purifiées pour perfusion intraveineuse. La préparation contient environ 100 mg de protéines humaines par mL, dont au moins 98 % sont des gamma globulines, et son pH est compris entre 4,6 et 5,1. La glycine est utilisée comme stabilisant et est présente à 0,25 M afin de maintenir l'isotonie du produit.

GAMMAGARD LIQUID est offert en 6 conditionnements : solution à 1 g dans 10 mL, 2,5 g dans 25 mL, 5 g dans 50 mL, 10 g dans 100 mL, 20 g dans 200 mL et 30 g dans 300 mL. Le produit est conditionné dans des récipients en verre de type I, fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc de bromobutyl.

Le procédé de fabrication de GAMMAGARD LIQUID utilise une procédure de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode de Cohn-Oncley modifiée permettant d'isoler une fraction intermédiaire d'IgG, appelée Précipité G, à partir de pools de plasma humain congelé. Avant le fractionnement à l'éthanol à froid, il est possible d'effectuer 7 options d'adsorption différentes afin d'obtenir des facteurs de coagulation brute et de l'antithrombine III. Le Précipité G est encore purifié grâce à un processus continu utilisant la chromatographie échangeuse de cations faibles et la chromatographie échangeuse d'anions faibles jusqu'à la formulation finale. Trois

étapes spécialisées de réduction de la charge virale sont incluses dans le processus de purification en aval du Précipité G : un traitement par solvant-détergent (S/D), une nanofiltration et une incubation à pH faible et température élevée de la formulation finale.

GAMMAGARD LIQUID fait partie du groupe de pharmacothérapie des sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales, à administrer par voie intraveineuse; code ATC : J06BA02. L'ingrédient actif de GAMMAGARD LIQUID est l'IgG humaine polyvalente. Le procédé de fabrication dans sa totalité ne compromet pas la structure d'origine ni la fonction des molécules d'IgG. Le produit conserve donc la même distribution en sous-classes et le large spectre de spécificités des anticorps présents dans le plasma humain, et exerce toutes les activités biologiques critiques des molécules d'anticorps polyvalent. Le mode d'action exact dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas entièrement élucidé, mais comprend des effets immunomodulateurs.

Les immunoglobulines sont indiquées dans les syndromes d'immunodéficience primaire et dans certaines affections liées à une carence immunitaire secondaire comme la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple ou la greffe de moelle osseuse allogénique. Elles sont également recommandées dans le cadre d'un traitement immunomodulateur en cas de purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

Inactivation virale

La matière première utilisée pour la fabrication de GAMMAGARD LIQUID est le plasma. GAMMAGARD LIQUID peut être fabriqué à partir de plasma source ou de plasma récupéré, obtenu aux États-Unis. Le plasma est du plasma humain destiné à la fabrication de substituts sanguins.

Le plasma source, comme défini par la réglementation 21 CFR section 640, est la portion liquide du sang humain collectée par plasmaphérèse manuelle ou automatique et destinée à être utilisée en tant que matière première dans la fabrication d'un produit. Le plasma source est congelé à une température inférieure ou égale à -20 °C dans les 30 minutes suivant le don.

Le plasma récupéré est défini comme étant du plasma humain obtenu à partir d'une seule poche de sang entier et destiné uniquement à être utilisé dans la fabrication d'un produit. Le plasma récupéré est séparé du sang entier et congelé dans les 24 heures suivant le don. Le plasma récupéré est conforme aux normes décrites dans la réglementation 21 CFR, section 640,34 (a), *Plasma récupéré*.

Le plasma récupéré portant la mention « Plasma récupéré après 24 heures (24 h+) » peut également servir à la fabrication de GAMMAGARD LIQUID et appartient à l'une des deux catégories suivantes :

- Catégorie 19804 de plasma récupéré – préparé à partir de plasma récupéré frais congelé par un processus de congélation-décongélation rapide consistant à éliminer les cryoprécipités par centrifugation. La poche de plasma dépourvu de cryoprécipités est recongelée à une température d'au moins –20 °C pour sa conservation. C'est ce qu'on appelle « Plasma récupéré 24 h + sans cryoprécipités ».
- Catégorie 19861 de plasma récupéré – préparé à partir de sang entier qui a été conservé de 24 à 72 heures avant la centrifugation destinée à récupérer le plasma, avant d'être congelé (à au moins –20 °C). C'est ce qu'on appelle « Plasma récupéré 24 h + riche en cryoprécipités ».

Sélection du plasma

Sélection du plasma source

Chaque don subit des analyses afin de détecter la présence de marqueurs infectieux du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus de l'hépatite C (VHC), des antigènes de surface de l'hépatite B (HBsAg), ainsi que la présence de VIH et de VHC au moyen du test d'acide nucléique (TAN).

En conséquence, les critères d'acceptation de chaque don de plasma dans le processus de fabrication sont les suivants :

- | | |
|--------------------------|---------|
| • Anticorps VIH-1/VIH-2 | négatif |
| • HBsAg | négatif |
| • Anticorps VHC | négatif |
| • TAN VIH-1 ^b | négatif |
| • TAN VHC ^b | négatif |

Shire analyse également des mini-pools de chaque don de plasma pour détecter la présence de virus de l'hépatite B (VHB), du virus de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19 (PVB19) au moyen du test TAN. Cependant, ces analyses ne sont pas exigées par la FDA et Santé Canada.

^b Analyse effectuée à l'aide de mini-pools de plasma

Les critères d'acceptation sont comme suit :

- VHB^c négatif
- VHA négatif
- PVB19 < 1,8 x 10³ UI PVB19 ADN/ML

Analyses effectuées sur les pools de plasma de fabrication

Chaque pool de plasma de fabrication destiné à la fabrication de dérivés du plasma est également analysé afin de détecter la présence d'anticorps dirigés contre l'HBsAg, le VIH-1 et le VIH-2 au moyen du test TAN. Seuls les pools de plasma ayant obtenu un résultat négatif au VIH, VHB, VHC et VHA au moyen du test TAN et un résultat inférieur à 10⁴ UI ParvoB19 ADN/mL pour le virus B19 seront utilisés dans le processus de fabrication.

Système de suivi du parcours de chaque don

Shire a mis en place des procédures précisant clairement la façon dont chaque poche de plasma peut être suivie, du donneur individuel au moment du don dans le centre de collecte, jusqu'au produit fini, et vice versa.

Trois étapes spécifiques de réduction de la charge virale ont été intégrées au procédé de fabrication de GAMMAGARD LIQUID, chacune fonctionnant selon un mécanisme différent :

- Traitement par solvant-détergent (S/D) de redissolution du Précipité G (étape efficace d'inactivation des virus à enveloppe lipidique)
- Nanofiltration à 35 nm (étape efficace d'élimination des virus à enveloppe lipidique et non lipidique)
- Incubation à pH bas et température élevée du produit fini conditionné (une étape efficace d'inactivation des virus à enveloppe lipidique et de certains virus à enveloppe non lipidique qui contribue à la sécurité virale du produit vis-à-vis des parvovirus)

Concernant ces trois étapes précises de réduction de la charge virale, des études complètes de réduction de la charge virale ont été effectuées, notamment toutes les mesures de l'infectivité nécessaires, ainsi que les analyses de cytotoxicité et d'interférence nécessaires afin de permettre une interprétation complète des données. Dans chaque étude, la validité du processus réduit a été confirmée à l'aide de mesures sur le processus et de paramètres biochimiques, et en comparant

^c Quant au plasma récupéré, le test TAN est effectué sur des échantillons réactifs de façon répétée d'anticorps dirigés contre l'antigène de la nucléocapside du VHB.

ces résultats aux données du processus de fabrication à grande échelle. La solidité de la réduction de la charge virale a également été étudiée en ajustant les paramètres critiques du procédé aux niveaux les moins favorables en matière d'inactivation virale (par ex. température, durée d'incubation, concentration des composants S/D, etc.) et en faisant varier les autres paramètres sur différentes fabrications.

L'impact potentiel des différentes options d'adsorption^d à l'échelle de la fabrication a également été étudié au niveau du cryosurnageant (c.-à-d. très en amont des étapes de réduction de la charge virale) grâce à des produits de test fabriqués à l'aide des options d'adsorption 1, 3 et 6, représentant les extrêmes (options 1 et 6) des différentes étapes d'adsorption utilisées^e.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie

Les études **160001** et **160101** incluaient des sujets atteints de DIP. L'étude **160002** incluait des sujets atteints de PTI. Tous les sujets traités ont été inclus dans les analyses d'innocuité pour chacune des études respectives (**160001** : n = 22; **160101** : n = 61 et **160002** : n = 23). Les critères d'inclusion de l'étude **160101** nécessitaient des sujets âgés de plus de 24 mois; le sujet le plus jeune inclus dans la population analysée selon le respect du protocole était âgé de 6 ans. Dans les études **160001** et **160002**, les sujets devaient être âgés d'au moins 18 ans pour pouvoir être inclus. L'âge moyen des sujets des études **160001**, **160101** et **160002** était de 47, 34 et 49 ans, respectivement. La majorité des sujets des trois études étaient de type caucasien, seuls deux sujets étaient noirs et un sujet était asiatique (tous trois étaient inclus dans la population analysée selon le respect du protocole de l'étude **160101**).

L'étude **160604** portait sur 44 sujets atteints de neuropathie motrice multifocale (NMM). Les critères d'inclusion de l'étude 160604 exigeaient que les sujets soient âgés d'au moins 18 ans; les 44 sujets inscrits étaient âgés de 31 à 72 ans, avec une médiane de 52 ans. Un plus grand nombre de sujets masculins que de sujets féminins ont participé à l'étude (72,7 % comparativement à 27,3 %), ce qui reflète la répartition entre les sexes connue de la NMM³⁷. Au total, 41 sujets ont terminé l'étude.

Méthodologie

^d Au niveau du cryosurnageant, plusieurs facteurs de coagulation/inhibiteurs, présent à ce stade à l'état de traces, peuvent être éliminés par absorption sur DEAE-Sephadex ou hydroxyde d'aluminium à l'échelle de la fabrication.

^e La sélection des options d'adsorption 1, 3 et 6 permet de hiérarchiser les différentes options d'adsorption 1 à 7 : l'option 1 fournit un nombre minimal d'adsorptions, c.-à-d. aucune; l'option 3 fournit un nombre intermédiaire d'adsorptions, c.-à-d. deux; et l'option 6 fournit un nombre maximal d'adsorptions, c.-à-d. trois, effectuées au stade du cryosurnageant du procédé de fabrication.

L'étude **160001** était multicentrique, prospective, ouverte et non contrôlée, et visait à étudier les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité et l'innocuité de GAMMAGARD LIQUID en solution chez des sujets (d'âge ≥ 18 ans) atteints de DIP (hypo- ou agammaglobulinémie) (n = 22). Les sujets ont été traités tous les 21 jours, initialement (les 3 premières perfusions) avec GAMMAGARD S/D (reconstitué en une solution à 10 %), administré afin de normaliser la thérapie substitutive en IgG chez tous les sujets avec le même produit intraveineux, afin d'obtenir des données à partir d'un produit homologué. Cette étape a été suivie d'un traitement par GAMMAGARD LIQUID lors des 9 perfusions suivantes.

Les paramètres pharmacocinétiques des critères d'évaluation primaires comprenaient la récupération *in vivo*, la demi-vie et le niveau minimal d'immunoglobuline G (IgG) après un traitement par GAMMAGARD LIQUID.

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux d'infections et la fréquence d'utilisation d'antibiotiques. Dans cette étude, les critères d'évaluation de l'innocuité étaient le nombre de manifestations indésirables liées au traitement, les modifications des signes vitaux et des paramètres de laboratoire.

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe
160001	Étude multicentrique, contrôlée et ouverte	300 à 450 mg/kg de poids corporel, toutes les 3 semaines; par voie i.v.; 3 perfusions de Gammagard S/D, 9 perfusions de GAMMAGARD LIQUID	22 sujets adultes atteints de DIP ont été traités	Âge moyen : 47 ans; intervalle de 26 à 70 ans	Femmes : n = 8 Hommes : n = 14

L'étude **160101** est un essai multicentrique, randomisé à double insu et non contrôlé visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de GAMMAGARD LIQUID chez des sujets (âgés de plus de 24 mois) atteints de DIP (n = 61). Cette étude portait sur des produits finis fabriqués à partir de 3 options en terme de mode de fabrication en amont (options 1, 3 et 6) afin d'assurer la cohérence des profils pharmacocinétiques et d'innocuité du produit fini. L'ordre d'administration des produits des différentes options de fabrication était randomisé; ni le chercheur ni les sujets ne connaissaient la séquence d'administration. Les sujets ont été traités à intervalles de 21 à 28 jours, pendant au moins 12 mois (période d'évaluation de l'efficacité). Après le 12^e mois, les sujets avaient la possibilité de continuer le traitement. Les données d'innocuité ont été collectées

chez les sujets continuant le traitement au-delà de la période d'évaluation de l'efficacité de 12 mois.

Dans cette étude, le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était le taux d'infections bactériennes aiguës graves par sujet et par an. Les infections bactériennes aiguës graves comprenaient les infections documentées, notamment les cas de bactériémie / septicémie, de méningite bactérienne, d'ostéomyélite, d'arthrite septique, de pneumonie bactérienne, ou la présence d'abcès viscéral répondant à des critères spécifiques de diagnostic (c.-à-d. ayant été validés), comme définis par la FDA des États-Unis. Le taux moyen d'infections bactériennes aiguës graves était comparé à un taux hypothétique d'une infection bactérienne aiguë grave/sujet/an, conformément aux recommandations actuelles du BPAC (FDA Blood Products Advisory Committee)¹⁸. Les critères d'évaluation secondaires de l'innocuité étaient le taux d'autres infections bactériennes validées survenant fréquemment chez les sujets atteints de DIP, ainsi que le nombre d'hospitalisations secondaires pour complication infectieuse. Les paramètres pharmacocinétiques de GAMMAGARD LIQUID ont également été déterminés.

Dans cette étude, le critère d'évaluation primaire de l'innocuité était le pourcentage de perfusions de GAMMAGARD LIQUID auxquelles une ou plusieurs manifestations indésirables étaient associées dans le temps, c.-à-d. des manifestations indésirables apparaissant au cours de la perfusion ou dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion. Ce pourcentage a été comparé à un taux hypothétique de 40 % de perfusions auxquelles des manifestations indésirables étaient associées, conformément aux recommandations actuelles du BPAC de la FDA¹⁸.

Les critères d'évaluation secondaires de l'innocuité comprenaient 1) le pourcentage de perfusions avec au moins une manifestation indésirable jugée par le chercheur comme présentant une relation causale liée au produit à l'étude; et 2) le pourcentage de perfusions de GAMMAGARD LIQUID avec des manifestations indésirables liées dans le temps et au produit par une relation causale. Les manifestations indésirables liées par une relation de causalité étaient celles qui survenaient au cours de la perfusion ou après celle-ci et ayant été jugées par le chercheur comme étant liées au produit étudié.

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe
160101	Essai multicentrique randomisé, à double insu et non contrôlé	300 à 600 mg/kg de poids corporel tous les 21 à 28 jours; par voie i.v.; pendant un an, avec	61 sujets traités atteints de DIP, âgés de plus de 24 mois	Âge moyen : 34 ans, Intervalle : 6-72 ans	Femmes : n = 33 Hommes : n = 28

		possibilité de continuer le traitement			
--	--	--	--	--	--

L'étude **160002** était un essai multicentrique, prospectif, non contrôlé et ouvert, mené chez des sujets âgés de ≥ 18 et de ≤ 65 ans ($n = 23$) ayant été diagnostiqués comme atteints de PTI au moins 6 mois avant leur inclusion dans l'étude. Après la sélection, les sujets ont reçu une dose totale de 2 g de GAMMAGARD LIQUID par kg de poids corporel divisée en parts égales sur 2 à 5 jours. Un maximum de 2 doses de rappel allant chacune de 400 mg à 1 000 mg par kg de poids corporel était accepté si la numération plaquettaire d'un sujet descendait à $\leq 20 \times 10^9/L$. Les sujets dont la numération plaquettaire augmentait à $\geq 50 \times 10^9/L$ au moins une fois avant le Jour 15 suivant l'initiation du traitement et qui n'avaient pas dû recevoir de dose de rappel avant le Jour 15 après le début de traitement étaient considérés comme répondant au traitement et étaient suivis jusqu'au Jour 29. Les sujets non répondants étaient retirés de l'étude au Jour 15. La numération plaquettaire était déterminée à la sélection et aux Jours 1 (initiation du traitement), 2, 5, 8, 11, 15, 22 et 29. Les échantillons sanguins utilisés pour la détermination de la numération plaquettaire au cours du traitement étaient prélevés avant l'administration du médicament à l'étude.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était le nombre de sujets ayant répondu au traitement. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le délai de réponse plaquettaire, la durée de la réponse, le taux plaquettaire atteint et la régression de l'hémorragie. L'innocuité a été évaluée en fonction des manifestations indésirables et des modifications des signes vitaux, ainsi que des paramètres biochimiques et hématologiques.

Tableau II-3					
Résumé des données démographiques des patients atteints de PTI pour les essais cliniques européens (160002)					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe
160002	Essai multicentrique, prospectif, non contrôlé et ouvert	2 g/kg de poids corporel, administré en 2 à 5 jours, jusqu'à 2 doses de rappel de 0,4 à 1 g acceptées; par voie i.v.; 4 semaines	23 sujets adultes atteints de PTI chronique ont été traités	Âge moyen : 49 ans Intervalle : 18-68 ans	Femmes : n = 10 Hommes : n = 13

L'étude croisée et de retrait randomisé, à double insu et contrôlée par placebo **160604** a été menée afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de GAMMAGARD LIQUID auprès de 44 sujets adultes atteints de neuropathie motrice multifocale (NMM). L'étude a

examiné la force de préhension de la main la plus atteinte (mesurée au moyen d'un dynamomètre) et l'échelle d'évaluation de l'incapacité neurologique de Guy (Guy's Neurological Disability Scale [GNDS]) [sous-section sur le membre supérieur de la partie 6]. Avant l'inscription, les sujets de l'étude étaient soumis à une posologie d'immunoglobuline autorisée (dose d'entretien de 0,5 à 2,0 g/kg/mois). L'essai clinique était conçu pour une population enrichie; par conséquent, les résultats ne peuvent être généralisés aux patients n'ayant jamais été traités. Chaque sujet a terminé une étude de 12 semaines en cinq phases (3 phases de stabilisation, une période de retrait randomisé et une période de croisement). Si, pendant la période de traitement à double insu, la fonction du membre supérieur du sujet associée aux muscles atteints se détériorait, de telle sorte que le sujet avait de la difficulté à accomplir ses activités quotidiennes ou qu'il présentait une diminution de la force de préhension de ≥ 50 % de la main la plus atteinte, le sujet passait directement à la phase suivante de stabilisation avec le traitement sans insu par GAMMAGARD LIQUID (« passage accéléré ») et ce, sans lever l'insu.

Tous les sujets étaient traités pendant 12 semaines par GAMMAGARD LIQUID lors de la phase initiale de stabilisation (stabilisation-1). Au cours de la 1^{re} période de croisement, les sujets ont été randomisés, soit pour recevoir le placebo après le retrait du traitement par GAMMAGARD LIQUID, soit pour continuer à prendre GAMMAGARD LIQUID pendant 12 semaines, et ils sont ensuite passés à la 2^e phase de stabilisation. Les sujets n'ayant pas toléré le traitement pendant la période de croisement à double insu sont immédiatement passés à la 2^e phase de stabilisation avec le traitement sans insu par GAMMAGARD LIQUID. Après la 2^e phase de stabilisation, les sujets ont reçu un deuxième traitement à double insu pendant 12 semaines : soit le placebo, soit GAMMAGARD LIQUID, selon la randomisation effectuée au cours de la 1^{re} période de croisement. Aucun sujet ne pouvait recevoir le placebo plus d'une fois au cours de l'étude clinique. À la suite de cette période, les sujets sont passés à la 3^e phase de stabilisation (12 semaines) avec le traitement sans insu par GAMMAGARD LIQUID. Soixante-neuf pour cent des sujets (n = 29) ont eu besoin d'un passage accéléré au traitement sans insu par GAMMAGARD LIQUID pendant la période sous placebo en raison d'une détérioration fonctionnelle, mais aucun sujet n'a changé de traitement alors que GAMMAGARD LIQUID lui était administré. La durée médiane du traitement par GAMMAGARD LIQUID était de 84 jours et celle du traitement par placebo était de 28 jours. Seulement un sujet (2,4 %) est passé à un traitement sans insu au cours de la 1^{re} période de croisement avec le traitement à l'insu par GAMMAGARD LIQUID, mais il n'a pas changé de traitement au cours de l'administration du placebo ($p < 0,001$). Quarante-deux sujets ont été évalués pour démontrer l'efficacité de GAMMAGARD LIQUID dans l'amélioration ou le maintien de la force musculaire et de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de NMM.

Résultats de l'étude

Tableau II-4		
Résultats de l'étude numéro 160001		
Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique du médicament aux doses spécifiées	Valeur associée et signification statistique du placebo ou du traitement de référence
Récupération <i>in vivo</i> , demi-vie (terminale) et niveau minimal d'immunoglobulines G (IgG) totales après traitement par GAMMAGARD LIQUID	RIV (moyen) : 89 %; T _{1/2} (moyen) : 30,1 jours; Niveau minimal à l'état d'équilibre (IgG totales, moyen) : 851 mg/dL	Les sujets ont été traités initialement (3 infusions) avec GAMMAGARD S/D afin de normaliser la thérapie substitutive en IgG chez tous les sujets avec le même produit intraveineux Niveau minimal à l'état d'équilibre (IgG totales, moyen) : 817 mg/dL

Tableau II-5		
Résultats de l'étude numéro 160101		
Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique du médicament aux doses spécifiées	Valeur associée et signification statistique du placebo ou du traitement de référence
Dans cette étude, le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était le taux d'infections bactériennes aiguës graves par sujet et par an	Dans cette étude, aucune infection bactérienne aiguë grave n'a été signalée chez les 61 sujets traités atteints de DIP. Le taux d'infections bactériennes aiguës graves observé était significativement inférieur ($p < 0,0001$) au taux hypothétique (c.-à-d. 1 par an)	Sans objet
Dans cette étude, le critère d'évaluation primaire de l'innocuité était le pourcentage de perfusions de GAMMAGARD LIQUID auxquelles une ou plusieurs manifestations indésirables étaient associées dans le temps, c.-à-d. des manifestations indésirables apparaissant au cours de la perfusion ou dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion	Pour tous les sujets traités (n = 61), le pourcentage de perfusions auxquelles étaient associées des manifestations indésirables, comprenant la première perfusion (23,73 %) et excluant la première perfusion (22,35 %) était significativement inférieur ($p < 0,0001$) au taux hypothétique de 40 %.	Sans objet

Tableau II-6		
Résultats de l'étude numéro 160002		
Critère d'évaluation primaire	Valeur associée et signification statistique du médicament aux doses spécifiées	Valeur associée et signification statistique du placebo ou du traitement de référence
Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était le nombre de sujets ayant répondu au traitement	Sur les 21 sujets ayant répondu à tous les critères de sélection, 15 (71,4 %) étaient répondants au traitement. Ce taux de répondants au traitement est similaire aux taux publiés.	Sans objet

Lors des études cliniques menées auprès de 106 sujets, il a été montré que GAMMAGARD LIQUID était sûr et bien toléré. Les échantillons de plasma ont été analysés afin d'évaluer l'innocuité virale dans l'étude 160101 (n = 61 sujets). Aucune séroconversion au VHB, VHC, VIH-1 et VIH-2 n'a été observée après un traitement par GAMMAGARD LIQUID. En ce qui concerne la tolérabilité, une liste des effets indésirables liés au médicament, pour chaque étude, est répertoriée à la Partie I, section « Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques ».

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Critères d'évaluation primaires de l'innocuité

- La fréquence des effets indésirables associés dans le temps par perfusion, définie comme le nombre total d'effets indésirables survenus au cours de la perfusion ou dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion (qu'ils soient liés ou non au produit à l'étude), divisé par le nombre total de perfusions
- La proportion de sujets chez qui le débit de perfusion a été réduite (peu importe la perfusion effectuée) ou chez qui la perfusion a été interrompue ou arrêtée pour une raison quelconque
- La proportion de perfusions dont le débit a été réduit, ou qui ont été interrompues ou arrêtées pour une raison quelconque
- La proportion de sujets chez qui au moins un effet indésirable modéré ou grave est survenu au cours de la perfusion ou dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion

Critères d'évaluation secondaires de l'innocuité

- La fréquence d'effets indésirables graves par perfusion, définie comme le nombre total d'effets indésirables graves déterminés par le chercheur comme étant associés au produit à l'étude et qui sont survenus à un moment quelconque pendant l'étude (« associés »), divisé par le nombre total de perfusions

- La proportion de sujets chez qui le débit de perfusion a été réduit (peu importe la perfusion effectuée) ou chez qui la perfusion a été interrompue ou arrêtée en raison d'effets indésirables ou de problèmes de tolérabilité
- La proportion de perfusions dont le débit a été réduit, ou qui ont été interrompues ou arrêtées en raison d'effets indésirables ou de problèmes de tolérabilité
- La fréquence d'effets indésirables par perfusion, définie comme le nombre total d'effets indésirables déterminés par le chercheur comme étant associés au produit à l'étude et qui sont survenus à un moment quelconque pendant l'étude (« associés »), divisé par le nombre total de perfusions
- Le nombre de tous les effets indésirables et effets indésirables associés qui sont classés selon les termes privilégiés du MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), la gravité, ainsi que le lien avec le produit à l'étude et la gravité
- La fréquence d'effets indésirables et d'effets indésirables associés, définie comme le nombre d'effets indésirables et d'effets indésirables associés qui sont classés selon les termes privilégiés du MedDRA, la gravité, ainsi que le lien avec le produit à l'étude et la gravité, divisé par le nombre de perfusions
- La proportion de perfusions liées à au moins un effet indésirable associé au produit à l'étude

Critères d'évaluation primaires de l'efficacité

- La force de préhension de la main la plus atteinte mesurée au moyen d'un dynamomètre numérique DynEx.
- La sous-section sur le membre supérieur (partie 6) de l'échelle d'évaluation de l'incapacité neurologique de Guy (GNDS).

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité

- Pourcentage de sujets présentant une diminution d'au moins 30 % de la force de préhension de la main la plus atteinte (mesurée au moyen d'un dynamomètre numérique DynEx)
- Nombre et pourcentage de sujets présentant une diminution de la force de préhension de la main la plus atteinte (mesurée au moyen d'un dynamomètre numérique DynEx)
- Nombre de sujets faisant l'objet d'un passage accéléré (à partir du placebo p/r au traitement à l'insu par IgIV à 10 %) à la prochaine phase de stabilisation pendant les 1^{re} et 2^e périodes de croisement
- Évaluation du patient sur le plan de l'incapacité, effectuée selon l'échelle de l'impression globale de changement du patient
- Score total des limites fonctionnelles globales
- Test de planche à encastrement chronométré

- Évaluation par les patients sur une échelle visuelle analogue (ÉVA) : Critères d'évaluation sur l'échelle de 10 cm : Aucun symptôme – handicapé, incapable d'utiliser les membres atteints

La signification statistique en faveur de GAMMAGARD LIQUID p/r au placebo a été démontrée par une diminution substantiellement moins importante comparativement aux valeurs initiales (22,30 %; IC à 95 % : 9,92 % à 34,67 %) de la force de préhension moyenne de la main la plus atteinte à la suite du traitement (voir Tableau II-7). La différence dans la variation relative entre GAMMAGARD LIQUID et le placebo de 22,94 % (IC à 95 % : 10,69 à 35,19) était statistiquement significative ($p < 0,001$).

Tableau II-7
Variation relative de la force de préhension de la main la plus atteinte
au cours de la période de croisement (ANOVA)
(Données en intention de traiter)
Nombre de sujets (n = 41)

Statistiques	Séquence 1		Séquence 2		Différence (GAMMAGARD LIQUID – Placebo)
	GAMMAGARD LIQUID	Placebo	Placebo	GAMMAGARD LIQUID	
n	22	22	19	20*	41
Moyenne (É-T)	-16,36 (32,84)	-30,52 (29,68)	-29,19 (39,95)	1,46 (10,72)	22,30 (39,21)
Médiane	-3,90	-27,00	-25,03	-0,11	26,6

* Un seul sujet de la deuxième séquence, faisant figure d'exception, a été exclu de l'analyse.

L'échelle d'évaluation de l'incapacité neurologique de Guy (GNDS) pour les membres supérieurs, reflétant tant la motricité fine que la force proximale, a montré une différence significative entre l'efficacité de GAMMAGARD LIQUID et celle du placebo à un niveau de 2,5 % en faveur de GAMMAGARD LIQUID. La GNDS est une échelle d'incapacité clinique axée sur le patient et conçue pour la sclérose en plaques; elle est jugée appropriée pour d'autres troubles neurologiques.

Comme l'ont déterminé les scores à l'échelle GNDS pour les membres supérieurs, l'état de 35,7 % des sujets s'est détérioré pendant qu'ils recevaient le placebo, mais pas au cours du traitement par GAMMAGARD LIQUID, alors que l'état de 11,9 % des sujets s'est détérioré pendant qu'ils recevaient GAMMAGARD LIQUID, mais pas au cours du traitement par placebo. Cette différence était statistiquement significative ($p = 0,021$) (voir Tableau II-8). L'état de 4,8 % des sujets a montré une détérioration tant avec le placebo qu'avec GAMMAGARD

LIQUID, alors que l'état de 47,6 % des patients n'a montré aucune détérioration avec l'un ou l'autre des traitements.

Tableau II-8
Test de McNemar pour les sujets dont l'état s'est détérioré selon
l'échelle d'évaluation de l'incapacité neurologique de Guy
(Données en intention de traiter)
Nombre de sujets (n = 42)

Détérioration avec le placebo	15 (35,7 %)
Détérioration avec GAMMAGARD LIQUID	5 (11,9 %)
Détérioration avec les deux traitements	2 (4,8 %)
Aucune détérioration	20 (47,6 %)

Lorsqu'elles étaient combinées, les données provenant des deux séquences de traitement montraient une diminution relative de ≥ 30 % de la force de préhension de la main la plus atteinte survenant chez 42,9 % des sujets pendant la période sous placebo, mais pas au cours du traitement par GAMMAGARD LIQUID. Au total, 4,8 % des sujets ont présenté une diminution de ≥ 30 % au cours du traitement par GAMMAGARD LIQUID, mais pas pendant la période sous placebo. Une diminution relative de ≥ 30 % de la force de préhension de la main la moins atteinte est survenue chez 31,0 % des sujets pendant la période sous placebo, mais pas au cours du traitement par GAMMAGARD LIQUID. Aucun sujet n'a présenté de diminution de ≥ 30 % pendant le traitement par GAMMAGARD LIQUID.

Le score total des limites fonctionnelles globales a varié de -7,14 % chez les patients recevant le placebo (indiquant une aggravation de l'incapacité) et de -1,11 % (n'indiquant aucun changement de l'incapacité) chez ceux recevant GAMMAGARD LIQUID.

À la fin de la période sous placebo, les sujets ont eu besoin de 17 % plus de temps pour terminer l'épreuve des 9 bâtonnets (*9-Hole Peg Test* – une mesure de la dextérité) avec la main dominante et de 33 % plus de temps avec la main non dominante, comparativement aux valeurs initiales. Pendant le traitement par GAMMAGARD LIQUID, la dextérité a augmenté en moyenne de 1,2 % comparativement aux valeurs initiales pour la main dominante et de 6,7 % pour la main non dominante.

Par rapport aux valeurs initiales, l'évaluation du fonctionnement physique par les patients, tel que mesuré au moyen de l'échelle visuelle analogue (ÉVA), a montré une variation moyenne de 290 % pendant le traitement par placebo comparativement aux valeurs initiales. Les évaluations du fonctionnement physique par les patients ont montré une variation moyenne de 73 % pendant le traitement par GAMMAGARD LIQUID. Des scores de l'évaluation visuelle analogue plus élevés représentent une incapacité plus grave.

Études comparatives sur la biodisponibilité

Aucune étude biopharmaceutique classique (p.ex., biodisponibilité, biodisponibilité comparative ou bioéquivalence) n'a été effectuée sur GAMMAGARD LIQUID. Cependant, afin d'assurer la cohérence de l'ensemble des options concernant le mode d'adsorption, des données pharmacocinétiques et d'innocuité ont été analysées sur des produits finis fabriqués à partir de 3 options de mode d'adsorption (représentant les 7 options prévues pour la fabrication de GAMMAGARD LIQUID).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Étude clinique 160001

Les critères d'évaluation pharmacocinétique primaires de l'étude 160001 étaient la récupération *in vivo*, la demi-vie et le niveau minimal d'IgG totales de GAMMAGARD LIQUID. D'autres paramètres pharmacocinétiques ont été évalués pour GAMMAGARD LIQUID et comprenaient l'aire sous la courbe (ASC), la concentration maximale (C_{max}), la concentration minimale (C_{min}), le temps maximal pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) et le taux de récupération. Les paramètres pharmacocinétiques ont également été déterminés pour les sous-classes d'IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄). Le niveau minimal en IgG totales pour GAMMAGARD S/D a également été déterminé.

Pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques, l'analyse des IgG totales et des sous-classes d'IgG dans le sérum a été effectuée sur des échantillons de sérum collectés directement avant et 15 minutes (± 5 minutes) après la fin de la perfusion de GAMMAGARD LIQUID, et aux jours 1, 3, 7, 14 (± 2 jours) et 21 (± 2 jours, c.-à-d., directement après la perfusion suivante).

Les paramètres pharmacocinétiques déterminés pour les IgG totales sont indiqués à la Partie I, section « Pharmacocinétique », Tableau I-6.

La demi-vie terminale moyenne de 30,1 jours correspond aux données rapportées pour les produits homologués à base d'IgIV de Shire^{20,21}. La récupération *in vivo* était légèrement moins élevée que prévu. Tous les autres paramètres correspondaient aux données publiées^{22,23,24,25,26}
27,28,29,30, 31,32,33

Les paramètres pharmacocinétiques ont également été déterminés pour les sous-classes d'IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄). Les demi-vies terminales moyennes de 28,3, 31,3, 20,9 et 24,2 jours pour les sous-classes IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄, respectivement, sont conformes aux données publiées.

Le niveau minimal en IgG totales a été déterminé avant chaque perfusion d'IgIV. Le niveau minimal en IgG totales à l'état d'équilibre pour GAMMAGARD LIQUID par sujet a été estimé comme étant la moyenne géométrique des 2 dernières mesures pour un sujet donné (c.-à-d., aux 8^e et 9^e perfusions de GAMMAGARD LIQUID). Le niveau minimal en IgG totales à l'état d'équilibre pour GAMMAGARD LIQUID a été résumé chez l'ensemble des sujets par les moyennes et par l'IC à 95 % non paramétrique des moyennes.

La posologie du médicament étudié était suffisante pour maintenir un niveau minimal moyen en IgG totales à l'état d'équilibre de 817 mg/dL (IC à 95 % : 756; 905) après l'administration de GAMMAGARD S/D et de 851 mg/dL (IC à 95 % : 756; 1006) après l'administration de GAMMAGARD LIQUID.

Étude clinique 160101

Les paramètres pharmacocinétiques de GAMMAGARD LIQUID ont été évalués après 4 perfusions consécutives du produit. Des prélèvements sanguins ont été effectués afin d'évaluer le niveau en IgG totales avant la perfusion, ainsi que 30 minutes et 1, 4, 10, 14 et 21 à 28 jours après la perfusion.

Les paramètres pharmacocinétiques de GAMMAGARD LIQUID sont résumés dans le Tableau II-9 ci-dessous.

Paramètre	n	Médiane	95 % IC
ASC _{0-21i} (mg·jours/dL)	57	29139	(27494, 30490)
C _{max} (mg/dL)	57	2050	(1980, 2200)
C _{min} (mg/dL)	57	1030	(939, 1110)
Demi-vie terminale (jours)	57	35	(31, 42)
Taux de récupération (mg/dL)/(mg/kg)	57	2,3	(2,2; 2,6)
Récupération <i>in vivo</i> (%)	57	112	(104, 121)

Abréviations : n = nombre de sujets; IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

Quatre sujets ont été exclus des données pharmacocinétiques : les mesures en IgG n'avaient pas été effectuées à tous les moments prévus chez 3 sujets et la perfusion numéro 4 n'a pas été effectuée chez un sujet.

La capacité du schéma posologique à maintenir un niveau d'IgG acceptable entre les perfusions a été évaluée en déterminant le niveau minimal d'IgG totales avant chaque perfusion. Le niveau

minimal d'IgG totales a pu être maintenu entre 960 et 1 215 mg/dL sur toute la durée de la période d'évaluation de l'efficacité de l'étude.

Les données démontrent que les caractéristiques pharmacocinétiques de GAMMAGARD LIQUID sont cohérentes par rapport à celles qui ont été publiées. La demi-vie est cohérente par rapport aux données publiées pour les produits homologués à base d'IgIV de Shire^{20, 21} ainsi que par rapport aux données publiées pour d'autres produits à base d'IgIV^{34,35,36}. Le schéma posologique était suffisant pour maintenir un niveau minimal d'IgG au-dessus du niveau seuil prescrit par le protocole (> 450 mg/dL).

Dans l'étude clinique 160101, les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité de GAMMAGARD LIQUID ont été évalués de façon descriptive en fonction du mode d'adsorption (c.-à-d. des options 1, 3 et 6) utilisé pour la fabrication du produit à l'étude. Pour l'ensemble de la période d'évaluation de l'efficacité, les niveaux minimaux globaux moyens étaient cohérents pour les produits à l'étude fabriqués selon les 3 modes d'adsorption et tous les résultats étaient au-dessus du seuil spécifié par le protocole (450 mg/dL). Les pourcentages et les IC à 95 % des perfusions auxquelles étaient associées des manifestations indésirables liées dans le temps ou par une relation de causalité, ou les deux, indiquaient que les produits finis fabriqués à partir des 3 options d'adsorption présentaient des profils cohérents.

Étude clinique 160604

Contrairement aux patients ayant besoin d'un traitement substitutif avec des IgIV, qui vise à restaurer les immunoglobulines sériques à des concentrations situées dans la plage physiologique, les personnes atteintes de NMM présentent généralement des taux normaux d'immunoglobulines endogènes³⁷. Par ailleurs, il n'existe aucune association connue entre les niveaux minimaux d'IgG et la réponse clinique. Comme prévu, dans le cadre de l'étude 160604, des niveaux minimaux médians élevés en IgG totales ont été déterminés dans toutes les phases de l'étude où des IgIV à 10 % étaient administrées (médiane de 16,40 g/L; IC à 95 % : 15,70 à 17,10).

Comparaison et analyse des résultats des différentes études

Les paramètres pharmacocinétiques des IgG totales ont été regroupés pour les études menées aux États-Unis et en Europe sur GAMMAGARD LIQUID chez des sujets atteints de DIP (études cliniques 160101 et 160001).

Le Tableau II-10 ci-dessous montre la moyenne et l'intervalle de confiance à 95 % pour C_{max} , C_{min} , la récupération *in vivo*, le taux de récupération, l'ASC, ainsi que pour la demi-vie sur le pool de données des 2 études.

Tableau II-10					
Synthèse des paramètres pharmacocinétiques (EDAC)					
Paramètre	Unité	Études	n	Médiane	IC à 95 % pour la médiane
C _{max}	(mg/dL)/(mg/kg)	Pool des études 160001 et 160101	79	4,47	4,08 à 4,78
C _{min}	(mg/dL)/(mg/kg)	Pool des études 160001 et 160101	79	2,25	2,11 à 2,43
Récupération <i>in vivo</i>	%	Pool des études 160001 et 160101	79	104	98 à 114
Taux de récupération	(mg/dL)/(mg/kg)	Pool des études 160001 et 160101	79	2,17	2,05 à 2,36
ASC 0-21/28	(g/dL.h)/(mg/kg)	Pool des études 160001 et 160101	79	1,60	1,51 à 1,77
Demi-vie	jours	Pool des études 160001 et 160101	79	32,5	30,8 à 37,6

EDAC : ensemble des données d'analyse complète

Alors que pour être admis dans l'étude clinique 160101, les sujets devaient être âgés de plus de 24 mois, les sujets devraient être âgés de plus de 18 ans pour être admis dans l'étude clinique 160001. En conséquence, les paramètres pharmacocinétiques ont été analysés séparément pour les enfants (âgés d'au plus 12 ans, n = 5), les adolescents (de 13 à 17 ans, n = 10) et les adultes (18 ans et plus, n = 64).

Les paramètres pharmacocinétiques individuels sont cohérents pour les 3 groupes d'âge, à l'exception de la demi-vie. La demi-vie moyenne est de 41,3 jours (IC à 93,75 %, de 20,2 à 86,8) pour les enfants (n = 5) et de 45,1 jours (IC à 95 %, de 27,3 à 89,3) pour les adolescents (n = 10), tandis que le pool de données pour les adultes (n = 64) montre une demi-vie de 31,6 jours (IC à 95 %, de 29,0 à 36,1). Les valeurs obtenues pour les enfants et les adolescents ne permettent pas de tirer une conclusion en raison du faible nombre de sujets dans ces 2 groupes et de la variance importante ayant entraîné des IC importants. L'ASC et le niveau minimal étaient similaires chez les enfants, les adolescents et les adultes.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Quatre études conformes aux BPL (bonnes pratiques de laboratoire) sont résumées ci-dessous.

Trois lots de GAMMAGARD LIQUID ont été étudiés dans chacune des trois expériences suivantes. La toxicité aiguë a été analysée sur la souris et le rat, deux lots de Gammagard S/D ayant servi de référence. La tolérance locale a été étudiée sur l'oreille du lapin, un lot de Gammagard S/D et un lot de Gamimmune N à 10 % ayant été utilisés comme standard.

Un test d'Ames sur des souches de *Salmonella typhimurium* a été effectué sur un lot d'IgIV contenant une solution TVR à 10 % afin d'évaluer la mutagénicité.

Les données présentées sont celles publiées sur la pharmacocinétique et la toxicité des réactifs solvant/détergent.

Toxicité d'une dose unique

Détermination de la toxicité aiguë chez la souris après administration intraveineuse de GAMMAGARD LIQUID.

La toxicité aiguë de GAMMAGARD LIQUID (numéros de lot 01C21AN11, 01C21AN21 et 01D05AN11) a été comparée à celle de Gammagard S/D (contrôle actif; numéros de lot 99H25AB11 et 00G07AX11) aux doses de 2 500, 5 000 et 10 000 mg/kg (25, 50 et 100 mL/kg). Le tampon de la formulation de GAMMAGARD LIQUID (25, 50 et 100 mL/kg) et une solution saline isotonique (100 mL/kg) ont servi de contrôles négatifs. La solution testée et les produits de référence ont été injectés par voie intraveineuse chez des animaux divisés en 19 groupes de 10 souris (5 mâles, 5 femelles) chacun.

Les symptômes cliniques des souris, notamment les éventuels comportements inhabituels, ont été observés pendant 14 jours. Les animaux ont été pesés aux jours 0, 7 et 14 afin de fournir une indication sur leur état de santé générale et le nombre de décès a été enregistré. À la fin de la période d'observation, les animaux survivants ont été euthanasiés humainement par inhalation de CO₂ et un examen pathologique a été effectué.

La mortalité est décrite dans le Tableau II-11 ci-dessous

Tableau II-11			
Mortalité chez la souris			
Bras étudié	Dose/volume (mg ou mL/kg)	Mortalité	
		x/n	%
IgIV, solution TVR à 10 %	2 500	0/30	0
	5 000	0/30	0
	10 000	2/30	6,7
Gammagard S/D	2 500	0/20	0
	5 000	8/20	40
	10 000	20/20	100
Tampon de la formulation	25	0/10	0
	50	0/10	0
	100	0/10	0
Solution saline isotonique	100	0/10	0

Des symptômes cliniques transitoires (comportement dépressif, dyspnée) indiquant une toxicité aiguë ont été observés chez les animaux survivants ayant reçu la dose intermédiaire de Gammagard S/D (6/12; 50 %) ou la dose maximale de GAMMAGARD LIQUID (16/28; 57 %).

Les taux de croissance des animaux traités par GAMMAGARD LIQUID ou par Gammagard S/D étaient pratiquement identiques, ou légèrement supérieurs à ceux des animaux traités par la solution saline isotonique.

Des pathologies (indiquant une surcharge volumique) ont été observées uniquement sur les animaux qui sont morts au cours de l'injection ou après l'injection du produit testé ou des produits de référence active.

Dans cette étude, le « niveau sans effet indésirable observé » pour GAMMAGARD LIQUID chez la souris était de 5 000 mg/kg, alors qu'il était de 2 500 mg/kg pour Gammagard S/D.

Détermination de la toxicité aiguë chez le rat après administration par voie intraveineuse d'immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, soit une solution à 10 % soumise à une triple inactivation virale (TVR).

La toxicité aiguë des IgIV, TVR à 10 % (numéros de lot 01C21AN11, 01C21AN21 et 01D05AN11) a été testée sur le rat et comparée à celle de Gammagard S/D (contrôle actif; numéros de lot 99H25AB11 et 00G07AX11) ainsi qu'à celle du tampon de la formulation et d'une solution saline isotonique (contrôles négatifs). Les produits de test et de référence ont été injectés par voie intraveineuse sur des animaux divisés en sept groupes de dix rats (cinq mâles, cinq femelles) chacun. Tous les animaux ont reçu un volume de 20 mL/kg, correspondant au volume maximal pour une injection en bolus chez le rat (test limite; dose d'immunoglobulines = 2 000 mg/kg).

Les symptômes cliniques, notamment les éventuels comportements inhabituels, ont été observés chez les rats pendant 14 jours. Les animaux ont été pesés aux jours 0, 7 et 14 afin d'obtenir une indication de leur état de santé générale. À la fin de la période d'observation, les animaux ont été euthanasiés par inhalation de CO₂ et un examen pathologique a été effectué.

Tous les animaux ont survécu à la période de test. Les symptômes cliniques (comportement dépressif, dyspnée) indiquant une toxicité aiguë ont été observés uniquement sur les groupes ayant reçu Gammagard S/D. Comparé à la solution saline isotonique, aucune influence statistiquement significative du traitement actif (IgIV, TVR à 10 %), ni du contrôle actif (Gammagard S/D) n'a pu être détectée sur le taux de croissance au cours des 2 premières semaines après l'injection. Aucune observation pathologique liée au traitement n'a été révélée par autopsie macroscopique.

Le « niveau sans effet indésirable observé » des IgIV, TVR à 10 %, était de 2 000 mg/kg alors qu'il était inférieur à 2 000 mg/kg pour Gammagard S/D.

Toxicité de doses répétées

La toxicité de doses répétées n'a pas été étudiée étant donné que sur n'importe quel modèle animal xénogénique, une protéine d'origine humaine serait métabolisée plus rapidement ou provoquerait des réactions antigéniques graves non représentatives de ce qui se passe chez l'humain.

Génotoxicité

Test de mutation inverse sur *Salmonella typhimurium*

Un test d'Ames a été effectué sur un lot d'IgIV, TVR à 10 % (numéro 01C21AN11). Cinq concentrations allant de 1,2 à 100 µL par plaque ont été testées avec ou sans métabolisation externe (système de métabolisation externe : S9-mix à partir d'Aroclor 1254 – induit dans des foies de rat). Les souches bactériennes *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA102 et TA1535 ont été utilisées comme système de test.

La substance testée à la concentration de 100 µL par plaque n'a eu aucun effet toxique sur les souches. Aucune augmentation statistiquement significative de la fréquence de mutation n'a été détectée pour les concentrations testées ni pour aucune souche bactérienne en l'absence de métabolisation externe, comparé aux échantillons de contrôle négatif. L'activation métabolique n'a pas modifié ces résultats.

Carcinogénicité

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité, car la métabolisation des anticorps humains polyclonaux GAMMAGARD LIQUID ne conduit à aucune dégradation du produit pouvant provoquer une carcinogénicité. Conformément au document intitulé *Note for Guidance on Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology – Derived Pharmaceuticals* (CPMP/ICH/302/95), qui concerne également les produits dérivés du plasma, les études de carcinogénicité sont « généralement inappropriées ».

Toxicité reproductive et de développement

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité reproductive et de développement étant donné que la métabolisation des anticorps humains polyclonaux GAMMAGARD LIQUID ne conduit à aucune dégradation du produit pouvant provoquer une toxicité reproductive ou de développement. Conformément au document intitulé *Note for Guidance on Preclinical Safety*

Evaluation of Biotechnology – Derived Pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95), qui concerne également les produits dérivés du plasma, les études de génotoxicité « ne sont pas requises ».

Tolérance locale

Investigation sur la tolérance locale des immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, soit une solution à 10 % soumise à une triple inactivation virale, chez le lapin.

La tolérance locale des IgIV, TVR à 10 %, a été testée après administration intra-artérielle, intraveineuse et paraveineuse sur des lapins. Trois lots d'IgIV, TVR à 10 % (numéros 01C21AN11, 01C21AN21 et 01D05AN11) ont été comparés chacun à un lot de Gammagard S/D (numéro 99H25AB11) et de Gamimune N à 10 %, une préparation d'immunoglobulines à pH bas (numéro 648W007A) [les deux étant des contrôles actifs], ou au tampon de la formulation (contrôle négatif). Chacun des six produits ont été injectés par voie intra-artérielle (10 min) ou intraveineuse (60 min), les deux selon un volume de 10 mL, ou injectés par voie paraveineuse, selon un volume de 0,5 mL dans l'oreille droite de chacun des 4 lapins (2 mâles, 2 femelles), soit sur un total de 72 lapins. Un volume équivalent de solution saline isotonique a été administré en tant que contrôle négatif dans l'oreille gauche par la même voie d'administration.

Le comportement des animaux a été observé et un examen macroscopique a été effectué afin d'identifier d'éventuelles modifications au niveau des sites d'injection au cours des 30 premières minutes suivant le traitement, puis, par la suite, de façon intermittente jusqu'à 6 h, puis à nouveau à 24 h, 48 h et 72 h.

Des sections tissulaires ont été collectées pour examen histopathologique sur les sites suivants : un site éloigné du site d'injection et un à l'extrémité de l'oreille alimentée par l'artère après l'administration intra-artérielle, un site près du site d'injection après administration intraveineuse et le site d'injection après administration paraveineuse. Après sectionnement et coloration, les sections ont été examinées au microscope. Une évaluation histopathologique a été effectuée, portant sur la détérioration de l'endothélium, pour l'administration intra-artérielle et intraveineuse. L'inflammation périvasculaire des tissus conjonctifs a été évaluée pour les trois voies d'administration. Pour l'injection intra-artérielle, l'artère elle-même et la zone alimentée (extrémité de l'oreille) ont été examinées. Chaque observation a été quantifiée selon une échelle allant de 0 (aucune altération) à 3 (altération importante).

Aucune altération du comportement n'a été observée chez les animaux au cours de la période d'observation. Lors de l'examen macroscopique, les groupes de traitement par voie intra-artérielle et paraveineuse ont montré une légère irritation pour tous les produits de test et de contrôle actif. Les groupes ayant reçu une administration intraveineuse étaient normaux et

aucune irritation visible n'a pu être observée pour le tampon de la formulation et la solution saline. Les résultats histologiques reflétaient généralement ceux observés lors de l'examen macroscopique (Tableau II-12).

Tableau II-12				
IgIV, TVR à 10 %, tolérance locale, scores histologiques				
Produit	Numéros de lot	Score histologique moyen		
		Voie intraveineuse¹	Voie intra-artérielle²	Voie paraveineuse¹
IgIV, solution TVR à 10 %	01C21AN11	0	0,1	0,5
	01C21AN21	0	0,3	0,9
	01D05AN11	0	0,2	0,5
Gammagard S/D	00H25AB11	0	0,3	0,6
Gamimune N à 10 %	648W007A	0	0,1	0,9
Tampon de la formulation	01D26AT11	0	0	0,1

¹ 4 observations (= 4 animaux)

² 8 observations (= 4 animaux; artère et extrémité de l'oreille)

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
3. Wilson JR, Bhoopalam H, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
4. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;82:3789.
5. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
6. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41:264-268.
7. Brannagan TH, III, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
8. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
9. ElKayam O, Paran D, Milo R, *et coll.* Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000;59:77-80.
10. Gomperts ED, Darr F. Rapid infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuromuscular diseases. *Neurology* 2002;58:1444.
11. Haplea SS, Farrar JT, Gibson GA, Laskin M, Pizzi LT, Ashbury AK. Thromboembolic events associated with intravenous immunoglobulin therapy [résumé]. *Neurology* 1997;48:A54.
12. Harkness K, Howell SJ, Davies-Jones GA. Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:586.
13. Kwan T, Keith P. Stroke following intravenous immunoglobulin infusion in a 28-year-old male with common variable immune deficiency: a case report and literature review. *Can J Allergy Clin Immunol* 1999;4:250-253.
14. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000;65:30-34.
15. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218.
16. Données internes, Baxalta US Inc.

17. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg). CPMP/BPWG/859/95, rév. 2, 2004.
18. Golding B: IGIV Clinical Endpoints. Présenté au : Blood Products Advisory Committee, 65th Meeting Silver Spring, MD, 2000, p. 3-17.
19. Morell A. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin preparations. *In*: Lee ML, Strand V, éd. *Intravenous Immunoglobulins in Clinical Practice*. New York: M. Dekker, Inc.; 1997. p. 1-18.
20. Baxalta US Inc. Notice d'emballage, IVEEGAM EN, Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, 2000.
21. Baxalta US Inc. Notice d'emballage, GAMMAGARD S/D, Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, 2002.
22. Alyanakian MA, Bernatowska E, Scherrmann JM, Aucoeur P, Poplavsky JL. Pharmacokinetics of total immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in patients undergoing replacement therapy for primary immunodeficiency syndromes. *Vox Sanguinis* 2003;84(3):188-192.
23. Pirofsky B, Kinzey DM. Intravenous immune globulins. A review of their uses in selected immunodeficiency and autoimmune diseases. *Drugs* 1992;43(1):6-14.
24. Ochs HD, Morell A, Skvaril F, Fischer SH, Wedgwood RJ. Survival of IgG Subclasses Following Administration of Intravenous Gammaglobulin in Patients With Primary Immunodeficiency Diseases. *In*: *Clinical Use of Intravenous Immunoglobulins*. London: Academic Press; 1986. p. 77-78.
25. Morell A, Riesen W. Structure, function, catabolism of immunoglobulins. *In*: Nydegger UE, éd. *Immunotherapy*. London: *Academic Press*; 1981. p. 17-26.
26. Stiehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. *Pediatrics* 1979;63:301-319.
27. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy*. 1969;13:1-110.
28. Lee ML, Mankarious S, Ochs H, Fischer S, Wedgwood RJ. The pharmacokinetics of total IgG, IgG subclasses, and type specific antibodies in immunodeficient patients. *Immunol Invest* 1991;20:193-198.
29. Mankarious S, Lee M, Fischer S, Pyun KH, Ochs HD, Oxelius VA, Wedgwood RJ. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin. *J Lab Clin Med* 1988;112(5):634-640.
30. Pirofsky B. Safety and toxicity of a new serum immunoglobulin G intravenous preparation, IGIV pH 4,25. *Rev Infect Dis* 1986;8 (Suppl 4):S457-463.
31. Pirofsky B. Clinical use of a new pH 4,25 intravenous immunoglobulin preparation (gamimune-N). *J Infect* 1987;15 (Suppl 1):29-37.
32. Schiff RI. Half-life and clearance of pH 6,8 and pH 4,25 immunoglobulin G intravenous preparations in patients with primary disorders of humoral immunity. *Rev Infect Dis* 1986;8 (Suppl 4):S449-456.

33. Schiff RI, Rudd C. Alterations in the half-life and clearance of IgG during therapy with intravenous gamma-globulin in 16 patients with severe primary humoral immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1986;6:256-264.
34. Corporation Bayer. Notice d'emballage, Gamunex, Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, 2003.
35. Grifols USA Inc. Notice d'emballage, Flebogamma 5 %, Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, 2003.
36. ZLB Bioplasma Inc. Notice d'emballage, Carimune, Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse, 2003.
37. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J. Neuroimmunol.* 2001;115:4-18.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

GAMMAGARD LIQUID

Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada de GAMMAGARD LIQUID et il s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de GAMMAGARD LIQUID.

Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de GAMMAGARD LIQUID. .

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi GAMMAGARD LIQUID est-il utilisé?

GAMMAGARD LIQUID est indiqué pour :

• **Déficit immunitaire primaire**

Traitement substitutif dans les cas de syndromes de déficit immunitaire primaire (DIP) comprenant :

- l'agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie
- l'immunodéficience commune variable
- l'immunodéficience combinée grave
- le syndrome de Wiskott-Aldrich

• **Déficit immunitaire secondaire**

Traitement substitutif dans les cas de syndromes de déficit immunitaire secondaire (DIS) comprenant :

- la leucémie lymphoïde chronique de type B
- l'infection par le VIH en pédiatrie
- la greffe de moelle osseuse allogénique

• **Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)**

• **Neuropathie motrice multifocale (NMM)**

Traitement d'entretien visant à augmenter la force musculaire et à réduire l'état d'invalidité des patients adultes atteints d'une NMM.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Comment GAMMAGARD LIQUID agit-il?

GAMMAGARD LIQUID appartient à une classe de médicaments appelés immunoglobulines. Ce médicament contient des anticorps humains, qui sont également présents dans votre sang. Les anticorps aident votre corps à lutter contre les infections. Les immunoglobulines sont utilisées chez les patients n'ayant pas assez d'anticorps dans leur sang et ayant tendance à être fréquemment sujets à des infections. Elles peuvent également être utilisées chez les patients nécessitant des anticorps supplémentaires dans le cadre du traitement de certains troubles inflammatoires.

Ne prenez pas GAMMAGARD LIQUID si :

GAMMAGARD LIQUID ne doit pas être employé :

- Si vous présentez une hypersensibilisation (allergie) aux immunoglobulines ou à d'autres ingrédients de GAMMAGARD LIQUID.
- Si vous présentez un déficit en immunoglobulines A (insuffisances d'anticorps IgA), car il est alors possible que votre sang contienne des anticorps contre les immunoglobulines A. Puisque GAMMAGARD LIQUID contient une faible quantité d'immunoglobulines A (concentration moyenne de 37 µg/mL), vous pourriez développer une réaction allergique.

Quels sont les ingrédients de GAMMAGARD LIQUID?

La substance active est l'immunoglobuline humaine normale.

GAMMAGARD LIQUID contient 10 % (100 mg/mL) de protéines humaines, dont au moins 98 % sont des immunoglobulines G (IgG). Les autres ingrédients sont la glycine et de l'eau pour injection.

GAMMAGARD LIQUID est une solution à 10 % (100 mg/mL) pour perfusion intraveineuse. La solution est limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.

Principaux ingrédients non médicinaux :

Les autres ingrédients sont la glycine et de l'eau pour injection.

GAMMAGARD LIQUID est offert sous les formes posologiques qui suivent:

GAMMAGARD LIQUID est offert en conditionnement de 1 g dans 10 mL, 2,5 g dans 25 mL, 5 g dans 50 mL, 10 g dans 100 mL, 20 g dans 200 mL et 30 g dans 300 mL.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

Les cas suivants ont été signalés en rapport avec l'administration de produits à base d'immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) :

- Maladie des reins
- Insuffisance rénale
- Détérioration des tubes présents dans les reins
- Événements thromboemboliques
- Décès

Les personnes présentant un risque accru d'atteinte rénale comprennent notamment celles atteintes d'insuffisance rénale préexistante, quelle qu'en soit la gravité, de diabète, de déshydratation, d'une infection généralisée, d'une teneur anormale en protéines dans le sang, les personnes d'un âge avancé (> 65 ans) ou les patients recevant un traitement connu comme pouvant entraîner une atteinte rénale. Pour ces personnes en particulier, les produits à base d'IgIV devront être administrés à la concentration la plus basse possible et à un débit aussi faible que possible. Les cas de maladie rénale et d'insuffisance rénale signalés ont été associés à l'emploi de nombreuses préparations d'IgIV homologuées, mais les préparations contenant du saccharose étaient responsables d'une large part de ces cas.

Les états suivants augmentent le risque de caillots sanguins dans les veines ou les artères : hypertension, diabète sucré, antécédents de maladies des vaisseaux sanguins ou de caillots, augmentation acquise ou héréditaire du nombre ou de l'activité des plaquettes qui aident le sang à coaguler, immobilisation prolongée, comme l'alitement, augmentation de l'activité des protéines qui permettent la coagulation du sang, états, obésité, âge avancé, utilisation d'estrogènes, utilisation à long terme de cathéters dans une veine centrale et autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

GAMMAGARD LIQUID ne contient PAS de saccharose.

Nous vous invitons à discuter des avantages et des risques de ce produit avec votre professionnel de la santé.

INTERACTIONS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

- Si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance, ou si vous avez reçu une vaccination au cours des six dernières semaines, veuillez en informer votre professionnel de la santé.
- La perfusion d'immunoglobulines telles que GAMMAGARD LIQUID peut altérer l'effet de certains vaccins viraux vivants comme ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. En conséquence, après avoir reçu des immunoglobulines, vous devrez attendre jusqu'à 3 mois avant de recevoir votre vaccin vivant atténué. Il pourra être nécessaire d'attendre jusqu'à 1 an après l'administration d'immunoglobulines avant de pouvoir recevoir le vaccin contre la rougeole.
- GAMMAGARD LIQUID contient une grande variété d'anticorps différents, dont certains peuvent affecter les analyses sanguines. Si vous devez faire une analyse sanguine après avoir reçu GAMMAGARD LIQUID, veuillez en informer la personne effectuant la prise de sang ainsi que votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE

Dose habituelle :

GAMMAGARD LIQUID est destiné à une administration par voie intraveineuse (perfusion dans une veine). Il vous est prescrit par votre médecin. La posologie pourra varier en fonction de votre état et de votre poids. Les instructions suivantes sont destinées à aider votre médecin à administrer la meilleure dose dans votre cas.

Tableau III-1		
Posologie recommandée et ajustement		
Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement de substitution des déficits immunitaires primaires	– dose de départ : 0,4 à 0,8 g/kg de PC – par la suite : 0,2 à 0,8 g/kg de PC	toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 à 6 g/L
Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires Greffe de moelle osseuse allogénique	0,2 à 0,4 g/kg de PC	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 à 6 g/L
Traitement des infections et prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte	0,5 g/kg	toutes les semaines à partir du Jour 7 et jusqu'à 3 mois après la transplantation
Absence persistante de production d'anticorps	0,5 g/kg	tous les mois jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne au niveau normal
Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 à 1 g/kg de PC ou 0,4 g/kg de PC/j	le Jour 1, avec possiblement une répétition dans les 3 jours pendant 2 à 5 jours

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

Tableau III-1		
Posologie recommandée et ajustement		
Indication	Dose	Fréquence des injections
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	0,5 à 2,4 g/kg	tous les mois selon la réponse clinique

PC = poids corporel

j = jour

Au début de votre perfusion, vous recevrez GAMMAGARD LIQUID à faible débit (0,5 mL/kg de poids corporel/heure pendant 30 minutes). Selon votre état, votre médecin pourra augmenter progressivement le débit de la perfusion jusqu'à un maximum de 8 mL/kg de poids corporel/heure.

Dans le traitement de la neuropathie motrice multifocale (NMM), les immunoglobulines humaines normales doivent être perfusées par voie intraveineuse au taux initial de 0,5 mL/kg de poids corporel/h. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'augmenter graduellement le taux d'administration jusqu'à un maximum de 5,4 mL/kg de poids corporel/heure.

Surdosage :

Si vous avez reçu plus de GAMMAGARD LIQUID que prévu, votre sang risque de devenir trop épais (hypervisqueux). Ceci risque de se produire en particulier si vous êtes un patient à risque, par exemple un patient âgé ou souffrant de problèmes rénaux.

Si vous avez trop pris de GAMMAGARD LIQUID, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez GAMMAGARD LIQUID le plus tôt possible.

EFFETS SECONDAIRES

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GAMMAGARD LIQUID?

En prenant GAMMAGARD LIQUID, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Comme tous les médicaments, GAMMAGARD LIQUID peut entraîner des effets secondaires. Cependant, les effets secondaires possibles peuvent être limités en réduisant le débit de perfusion.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

- Des réactions générales, telles que frissons, maux de tête, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausées, douleurs articulaires, baisse de la tension artérielle et douleur modérée dans le bas du dos ont été observées de façon occasionnelle.
- Rarement, des cas de chute soudaine de la tension artérielle ont été observés et dans certains cas isolés, des réactions allergiques (choc anaphylactique), même chez des patients n'ayant présenté aucune réaction lors des perfusions précédentes. Les symptômes de réaction allergique immédiate sont la bronchite ou l'asthme, les symptômes pseudo-grippaux, la conjonctivite, le prurit généralisé, un œdème cutané (angio-œdème), des étourdissements et un collapsus.
- Des cas de méningite temporaire (méningite aseptique réversible), des cas isolés de diminution temporaire de la numération érythrocytaire (anémie hémolytique / hémolyse réversible) et de rares cas de symptômes eczématiformes (réactions cutanées transitoires) ont été observés avec des produits à base d'immunoglobulines.
- Une augmentation du taux de créatinine dans le sang et une insuffisance rénale ont également été observées.
- Très rarement, des cas de formation de caillot sanguin dans les veines (réactions thromboemboliques) ayant entraîné un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde ont été signalés.
- Si vous remarquez un effet secondaire qui ne serait pas mentionné dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

• EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Choc anaphylactique		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
Fréquent				
Occasionnel				
Rare	✓		✓	✓
Très rare				
Insuffisance rénale		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
Fréquent				
Occasionnel				
Rare	✓		✓	✓
Très rare				

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Méningite aseptique réversible		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
Fréquent				
Occasionnel				
Rare	✓		✓	✓
Très rare				
Accidents thromboemboliques (caillots de sang)		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
Fréquent				
Occasionnel				
Rare	✓		✓	✓
Très rare				

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de GAMMAGARD LIQUID, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à **36 mois**.

Conservation à la température ambiante : au cours des 24 premiers mois à compter de la date de fabrication, GAMMAGARD LIQUID peut être entreposé pendant une période continue pouvant aller jusqu'à 12 mois à la température ambiante (inférieure à 25 °C). Après cette période, tout produit inutilisé devra être jeté. Voir ci-dessous pour connaître les conditions de conservation.

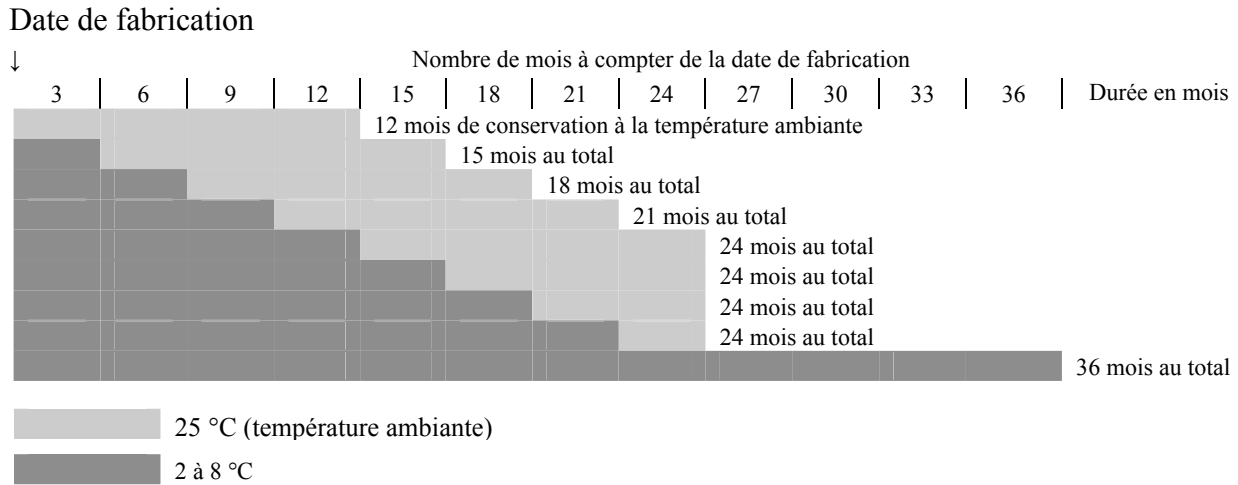
La durée totale de conservation de GAMMAGARD LIQUID dépend du moment où la fiole a été transférée à la température ambiante. Des exemples de durées de conservation sont illustrés à la Figure 1. Si GAMMAGARD LIQUID est conservé à la température ambiante (inférieure à 25 °C), la date à laquelle la boîte est sortie du réfrigérateur doit être notée à l'emplacement prévu sur la boîte.

La nouvelle date d'expiration sera la plus rapprochée des deux cas : 24 mois à partir de la date de fabrication (indiquée sur la boîte); ou 12 mois à partir de la date à laquelle le produit a été sorti du réfrigérateur. Après avoir été sorti du réfrigérateur et avoir été conservé à la température ambiante, GAMMAGARD LIQUID doit être utilisé ou jeté; il ne doit pas être remis au réfrigérateur.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Figure 1

Recommandations en matière de stabilité pour GAMMAGARD LIQUID



Exemple : Si le produit a été sorti du réfrigérateur après 3 mois, il peut être conservé 12 mois à la température ambiante; la durée totale de conservation est de 15 mois.

Ne pas congeler.

Ne pas utiliser après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

Conserver la fiole dans la boîte afin de la protéger de la lumière.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Signalement des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de GAMMAGARD LIQUID :

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus de la façon suivante : <http://www.shirecanada.com>

Ou en appelant Shire Pharma Canada ULC
au 1 800 268-2772.

Ce dépliant a été préparé par :

Shire Pharma Canada ULC
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : Le 04 mai 2018