

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Flebogamma DIF 100 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient :

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)100 mg
(pureté de l'IgG d'au moins 97 %)

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

Chaque flacon de 100 ml contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 ml contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

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

IgG₁ 66,6 %

IgG₂ 27,9 %

IgG₃ 3,0 %

IgG₄ 2,5 %

La teneur maximale en IgA est de 100 microgrammes/ml.

Produite à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient à effet notoire :

Un ml contient 50 mg de D-sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

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

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Infection congénitale par le VIH avec des infections bactériennes récurrentes.

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

- Thrombocytopénie immune primaire, chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain Barré.
- Maladie de Kawasaki.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

Dans les traitements substitutifs, la dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/l. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique, suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel de 5-6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle posologique est de 3 à 4 semaines lorsque l'état d'équilibre est atteint.

Les taux résiduels doivent être mesurés et appréciés parallèlement à l'incidence d'infections. Pour réduire le taux d'infections, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'atteindre des taux résiduels plus élevés.

Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique ; hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique ; infection congénitale par le VIH avec des infections bactériennes récurrentes.

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

Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les taux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.

Thrombocytopénie immune primaire

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg le premier jour ; cette dose peut être répétée une fois dans les trois jours ;
- 0,4 g/kg par jour pendant deux à cinq jours.

Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain Barré

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

Maladie de Kawasaki

1,6 à 2,0 g/kg administrés en doses fractionnées sur 2 à 5 jours ou 2,0 g/kg en dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement associé par l'acide acétylsalicylique.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs	- dose de charge : 0,4 – 0,8 g/kg - dose d'entretien : 0,2 – 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Infection congénitale par le VIH	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (< 4 g/l) chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l
Traitement immunomodulateur :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg ou	Le jour 1, avec possibilité de répéter le traitement dans les 3 jours
Syndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/j	Pendant 2 à 5 jours
Maladie de Kawasaki	0,4 g/kg/j 1,6 – 2 g/kg ou 2 g/kg	Pendant 5 jours En doses fractionnées sur 2 à 5 jours en association avec l'acide acétylsalicylique En une seule dose en association avec l'acide acétylsalicylique

Population pédiatrique

Flebogamma DIF 100 mg/ml est contre-indiqué chez les enfants âgés de 0 à 2 ans (voir rubrique 4.3).

La posologie chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction du résultat clinique dans les pathologies susmentionnées.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Flebogamma DIF 100 mg/ml doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,01 ml/kg/min pendant les 30 premières minutes. Si la perfusion est bien tolérée, le débit peut être accéléré jusqu'à 0,02 ml/kg/min pendant les 30 minutes suivantes. S'il est bien toléré, il peut à

nouveau être accéléré jusqu'à 0,04 ml/kg/min pendant les 30 minutes suivantes. Si le patient tolère bien la perfusion, le débit peut encore être augmenté par paliers de 0,02 ml/kg/min toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 0,08 ml/kg/min.

Il a été observé que la fréquence des effets indésirables des IgIV augmente avec le débit de perfusion. Pendant les perfusions initiales, le débit doit être lent. Si aucun effet indésirable ne survient, le débit pour les perfusions suivantes peut être augmenté progressivement jusqu'au débit maximal. En cas d'effets indésirables, il est recommandé de réduire le débit des perfusions suivantes et de limiter le débit maximal à 0,04 ml/kg/min ou d'administrer les IgIV à une concentration de 5 % (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier chez les patients présentant des anticorps anti-IgA.

Intolérance au fructose (voir rubrique 4.4).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sorbitol

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par ml. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Les sujets âgés de plus de 2 ans présentant une IFH développent une aversion spontanée pour les aliments contenant du fructose, qui peut être accompagnée de l'apparition de certains symptômes (vomissements, troubles gastro-intestinaux, apathie, retard staturo-pondéral). Par conséquent une anamnèse détaillée portant sur les symptômes d'IFH doit être réalisée pour chaque patient avant l'administration de Flebogamma DIF.

En cas d'administration accidentelle et de suspicion d'intolérance au fructose, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la glycémie doit être normalisée et les fonctions organiques doivent être stabilisées par des soins intensifs.

Une interférence lors du dosage de la glycémie est peu probable.

Certains effets indésirables graves peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit à la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent rester sous surveillance étroite pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels symptômes.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- en cas de débit de perfusion élevé,
- lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, ou dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion.

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

- ne présentent pas d'hypersensibilité aux immunoglobulines humaines normales en perfusant la première fois le produit lentement (à un débit de 0,01 ml/kg/min) ;
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, lors d'un

changement d'immunoglobulines humaines normales ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion, ces patients doivent être surveillés pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée.

Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

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

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

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

Hypersensibilité

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent survenir chez les patients présentant des anticorps anti-IgA.

Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients atteints de déficit sélectif en IgA lorsque le déficit en IgA est la seule anomalie préoccupante.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients ayant présenté une bonne tolérance à un traitement précédent par des immunoglobulines humaines normales.

Événements thromboemboliques

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

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

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, par exemple insuffisance rénale préexistante, diabète, hypovolémie, surpoids, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge de plus de 65 ans.

En cas d'atteinte rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé. Bien que ces cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant sont responsables de la plus grande part de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de formulations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Flebogamma DIF ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltose.

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

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

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

Anémie hémolytique

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

Interférence avec les tests sérologiques

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

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

Agents transmissibles

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

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

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

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

Étude de sécurité post-autorisation

Une étude de sécurité post-autorisation semble indiquer un taux plus élevé de perfusions accompagnées d'événements indésirables potentiellement reliés à la perfusion avec Flebogamma DIF 100 mg/ml qu'avec Flebogamma DIF 50 mg/ml (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

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

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

Vaccins à virus vivant atténué

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes ayant une porte d'entrée muqueuse.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions indésirables de type frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, des chocs anaphylactiques, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningite aseptique réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ont été observés avec l'immunoglobuline humaine normale. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez des patients, notamment chez ceux de groupe sanguin A, B et AB. Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut survenir après un traitement par IgIV à dose élevée (voir également rubrique 4.4).

Des cas d'élévation 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, thrombose veineuse profonde.

Pour ce qui concerne la sécurité au regard des agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Lors des études cliniques, une augmentation de la fréquence des effets indésirables, probablement due à l'augmentation du débit de perfusion, a été observée (voir la rubrique 4.2).

Le tableau est présenté ci-dessous conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante :

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques de Flebogamma DIF 100 mg/ml

Classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	État grippal, infection des voies urinaires	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Bicytopénie, leucopénie	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Vertiges, syndrome radiculaire, syncope vaso-vagale, tremblement	Peu fréquent
Affections oculaires	Conjonctivite, maculopathie, photophobie	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Douleur dans l'oreille, vertige	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Effets indésirables	Fréquence
Affections vasculaires	Hypotension	Fréquent
	Hypertension diastolique, flush, hématome, hypertension, hypertension systolique, thrombose	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinopharyngite, douleur dans les sinus, sibilances	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale supérieure, diarrhée, flatulences, vomissements	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, ecchymose, érythème, prurit, éruption	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Mal de dos, myalgies	Fréquent
	Arthralgies, spasmes musculaires, raideur musculaire, douleur dans la nuque, douleur dans les extrémités	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Algies, pyrexie, frissons	Fréquent
	Gêne thoracique, douleur thoracique, frissons, fatigue, sensation de froid, énervement, syndrome pseudo-grippal, réactions liées à la perfusion, érythème au site d'injection, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, malaise, œdème périphérique	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la température corporelle	Fréquent
	Diminution de la pression artérielle diastolique, augmentation de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle systolique, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la fréquence cardiaque	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

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

Population pédiatrique

Les résultats de sécurité obtenus chez 4 patients pédiatriques (≤ 17 ans) inclus dans l'étude portant sur le déficit immunitaire primitif (DIP) et ceux obtenus chez 12 enfants (âgés de 3 à 16 ans) inclus dans l'étude portant sur la thrombocytopénie immune primaire (TIP) ont été évalués. Il a été observé que les taux de céphalées, de frissons, de pyrexie, de nausées, de vomissements, d'hypotension, de tachycardie et de dorsalgies étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes. Une cyanose a été rapportée chez un enfant, mais aucun cas n'a été observé chez les adultes. L'évaluation des signes vitaux dans les études cliniques menées dans la population pédiatrique n'a montré aucun profil de modifications cliniquement pertinentes..

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

Le mécanisme d'action dans des indications autres que le traitement substitutif n'est pas totalement élucidé, mais inclut des effets immunomodulateurs.

Trois études cliniques ont été menées avec Flebogamma DIF, une dans le traitement substitutif chez des patients atteints de déficit immunitaire primitif (adultes et enfants de plus de 6 ans) et deux dans le traitement immunomodulateur chez des patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique (une chez des adultes et l'autre chez des adultes et enfants âgés de 3 à 16 ans).

Dans une étude de sécurité post-autorisation menée chez 66 patients, le taux de perfusions accompagnées d'événements indésirables ayant une relation possible avec la perfusion a été plus élevé avec Flebogamma DIF 100 mg/ml (18,46 %, n = 24/130) qu'avec Flebogamma DIF 50 mg/ml (2,22 %, n = 3/135). Cependant, un patient traité par Flebogamma DIF 100 mg/ml a présenté des épisodes de céphalées légères lors de toutes les perfusions et un autre patient a présenté deux épisodes de pyrexie lors de deux perfusions. Il convient de prendre en compte le fait que ces deux patients ont contribué à la fréquence plus élevée de perfusions accompagnées de réactions dans ce groupe. Chez aucun autre patient des deux groupes, il n'a été rapporté plus d'une perfusion accompagnée de réactions indésirables.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse. La solution se répartit assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire ; l'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours.

La demi-vie de Flebogamma DIF 100 mg/ml est d'environ 34 à 37 jours. Elle peut varier entre les patients, en particulier chez ceux présentant un déficit immunitaire primitif.

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

D-sorbitol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce produit doit être amené à température ambiante ou à température du corps avant utilisation.

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

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

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

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

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

EU/1/07/404/006-008

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

Date de première autorisation : 23 août 2007

Date de dernier renouvellement : 24 avril 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 10/2018

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