

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nanogam 100 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient 100 mg d'immunoglobuline humaine normale (pureté d'au moins 95% IgG)

Chaque flacon de 10 ml contient:	1 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 25 ml contient:	2,5 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 50 ml contient:	5 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 100 ml contient:	10 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 200 ml contient:	20 g d'immunoglobuline humaine normale
Chaque flacon de 300 ml contient:	30 g d'immunoglobuline humaine normale

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

IgG ₁	64,9%
IgG ₂	31,8%
IgG ₃	2,8%
IgG ₄	0,5%

La teneur maximale en IgA est de 12 microgrammes/ml.

Produite à partir de plasma de donneurs humains.

Excipient(s) à effet notoire: glucose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

La solution est claire ou légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle à rose.

Osmolalité : 290-370 mosmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution chez les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) dans les cas suivants:

- Syndromes d'immunodéficience primaire (SIP) avec production diminuée d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- Immunodéficiences secondaires (IDS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, chez qui le traitement antibiotique n'est pas efficace et ayant une carence prouvée en anticorps spécifiques (PSAF)* ou un taux sérique d'IgG < 4 g/l.

*PSAF = incapacité à multiplier au moins par 2 le titre d'anticorps IgG en réponse à des vaccins de type pneumococcique polysaccharide et à base d'antigène polypeptidique.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les cas suivants:

- Thrombocytopénie immunitaire primaire (TIP) chez les patients à haut risque d'hémorragie ou avant une chirurgie pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain Barré.
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2).
- Polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

Il peut s'avérer nécessaire de personnaliser la posologie en fonction de la réponse clinique. Un ajustement de la dose en fonction du poids sera peut-être nécessaire pour les patients de poids insuffisant ou en surpoids.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION

Le traitement de substitution doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'immunodéficience.

Traitement de substitution en cas de syndromes d'immunodéficience primaire

La posologie doit atteindre un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l ou situé dans l'intervalle normal de référence pour la population du même âge. Après l'instauration de la thérapie, une période de 3 à 6 mois est nécessaire pour atteindre un équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose initiale recommandée est comprise entre 0,4 et 0,8 g/kg administrée une fois, suivie d'une dose d'au moins 0,2 g/kg administrée toutes les 3 à 4 semaines.

La dose requise pour obtenir un taux résiduel d'IgG de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre les doses, une fois l'état d'équilibre atteint, varie entre 3 et 4 semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués conjointement avec l'incidence de l'infection. Pour réduire le taux d'infections bactériennes, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose et de cibler des taux résiduels plus élevés.

Immunodéficiences secondaires (selon la définition de la rubrique 4.1)

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

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués conjointement avec l'incidence de l'infection. La posologie doit être ajustée si nécessaire pour obtenir une protection optimale contre les infections, une augmentation peut être nécessaire chez les patients présentant une infection persistante ; une réduction de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infection.

TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR

Thrombocytopénie immunitaire primaire

Il existe 2 alternatives de schémas thérapeutiques :

- 0,8 à 1 g/kg administré le jour 1 ; cette dose peut être répétée une fois dans les 3 jours
- 0,4 g/kg administré quotidiennement pendant 2 à 5 jours.

Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Syndrome de Guillain Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours (possibilité de répéter la dose en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

2 g/kg doivent être administrés en une seule dose. Les patients doivent recevoir un traitement concomitant d'acide acétylsalicylique.

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC)

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

Doses d'entretien :

1 g/kg sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet thérapeutique n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, un traitement à long terme doit être envisagé selon l'estimation du médecin en fonction de la réponse du patient et de la réponse au traitement d'entretien. Il sera peut-être nécessaire d'adapter la posologie et les intervalles entre les doses en fonction de l'évolution personnelle de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

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

Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet thérapeutique n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, un traitement à long terme doit être envisagé selon l'estimation du médecin en fonction de la réponse du patient et de la réponse au traitement d'entretien. Il sera peut-être nécessaire d'adapter la posologie et les intervalles entre les doses en fonction de l'évolution personnelle de la maladie.

Les doses recommandées sont résumées dans le tableau suivant:

Indication	Dose	Fréquence des injections
<i>TRAITEMENT DE SUBSTITUTION</i>		
Syndromes d'immunodéficience primaire	Dose initiale: 0,4 à 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Immunodéficiences secondaires (selon la définition de la rubrique 4.1)	0,2 à 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
<i>TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR</i>		
Thrombocytopénie immunitaire primaire	0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	le jour 1, peut être répété une fois dans les 3 jours pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/j	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	en 1 dose en association avec de l'acide acétylsalicylique
Polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	en doses réparties sur 2 à 5 jours toutes les 3 semaines, sur 1 à 2 jours

Summary of the Product Characteristics

Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale :	sur 2 à 5 jours consécutifs
	2 g/kg	
	Dose d'entretien :	toutes les 2 à 4 semaines
	1 g/kg ou 2 g/kg	toutes les 4 à 8 semaines, sur 2 à 5 jours

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) n'est pas différente de celle des adultes du fait que la posologie pour chaque indication est donnée par poids corporel et ajustée au résultat clinique des conditions susmentionnées.

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données justifiant un ajustement de la dose.

Insuffisance rénale

Pas d'ajustement de la dose, sauf si cela se justifie d'un point de vue clinique, voir rubrique 4.4.

Personnes âgées

Pas d'ajustement de la dose, sauf si cela se justifie d'un point de vue clinique, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être administrée par perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,5 ml/kg/h pendant 20 minutes. Si la tolérance est bonne, le débit de perfusion peut être progressivement augmenté à 1,0 ml/kg/h pendant 20 minutes, et ensuite augmenté jusqu'à un maximum de 3,0 ml/kg/h pour les patients qui reçoivent l'immunoglobuline humaine normale pour la première fois. Chez les patients adultes qui reçoivent Nanogam régulièrement et qui tolèrent bien le produit, les perfusions répétées peuvent commencer au dernier débit de perfusion bien toléré ou à un débit inférieur. Si la tolérance est bonne, le débit de perfusion chez les utilisateurs réguliers de Nanogam peut être progressivement augmenté par paliers de 1,0 ml/kg/h toutes les 20 minutes jusqu'à un maximum de 7,0 ml/kg/h. Voir rubrique 4.4. En cas d'effet indésirable, il convient soit de réduire le débit d'administration, soit d'arrêter la perfusion.

Pour l'administration de grandes quantités de Nanogam, une seule poche en éthyle vinyle acétate peut être utilisée. Voir rubrique 6.6.

L'équilibre hydrique, la glycémie et les taux sériques d'électrolytes pourront faire l'objet d'une surveillance avant et pendant l'administration (voir rubriques 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.1). Le glucose utilisé comme excipient est dérivé du maïs.

Patients présentant un déficit en IgA sélectifs et ayant développé des anticorps contre l'IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut entraîner une anaphylaxie.

La solution est contre-indiquée en cas de diabète non compensé, d'autres intolérances connues au glucose (telles qu'une situation de stress métabolique), de coma hyperosmolaire, d'hyperglycémie, et d'hyperlactatémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient 50 mg de glucose par ml comme excipient. Cela doit être pris en compte dans les cas de diabète latent (où une glycosurie transitoire peut survenir), de diabète ou chez les patients suivant un régime pauvre en sucre. Concernant l'insuffisance rénale aiguë, voir ci-dessous.

Traçabilité

Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Précautions d'emploi

- Les complications potentielles peuvent souvent être évitées en s'assurant que les patients:
- sont tolérants à l'immunoglobuline humaine normale en débutant lentement la perfusion (0,01 ml/kg/min)
- sont surveillés attentivement pour détecter tout signe d'intolérance pendant la perfusion. En particulier, lorsque les patients reçoivent pour la première fois l'immunoglobuline humaine normale, lorsqu'ils passent d'un traitement par une autre IgIV au traitement par Nanogam ou lorsqu'un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion, les patients doivent être surveillés à l'hôpital pendant la première perfusion et pendant la première heure suivant celle-ci, afin de détecter tout signe éventuel d'effet indésirable. Tous les autres patients doivent être maintenus sous observation pendant au moins les 20 minutes suivant l'administration.

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

- une hydratation adéquate avant le début de la perfusion d'IgIV
- une surveillance de la diurèse
- une surveillance de la créatininémie
- d'éviter l'usage simultané de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas d'effet indésirable, il convient soit de réduire le débit d'administration, soit d'arrêter la perfusion. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

Réaction à la perfusion

Certains effets indésirables (par ex. céphalées, rougeur, frissons, myalgies, respiration sifflante, tachycardie, douleurs lombaires, nausées et hypotension) peuvent être associés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit dans la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent rester sous stricte surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Effets indésirables susceptibles de se produire plus fréquemment :

- chez les patients qui reçoivent l'immunoglobuline humaine normale pour la première fois ou, dans de rares cas, quand le médicament contenant l'immunoglobuline humaine normale est remplacé par un autre ou lorsqu'un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion
- chez les patients présentant une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients (p. ex. glucose) sont rares.

Une anaphylaxie peut se développer chez des patients

- ayant des IgA non détectables et qui produisent des anticorps anti-IgA
- qui ont présenté une bonne tolérance à un traitement précédent d'immunoglobuline humaine normale.

En cas de choc, le traitement médical standard du choc devra être instauré.

Il est recommandé de tester les anticorps anti-IgA chez les patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité.

Thromboembolie

Il existe des preuves cliniques d'une association entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques tels qu'un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral (y compris une attaque), une embolie pulmonaire et des thromboses veineuses profondes qui sont supposées être liées à une augmentation relative de la viscosité sanguine après administration d'une quantité importante d'immunoglobulines chez les patients à risque. Des précautions doivent être prises lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et chez les patients ayant des facteurs de risques préexistants pour les événements thromboemboliques (tels qu'âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients souffrant de troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, patients ayant subi des périodes prolongées d'immobilisation, patients gravement hypovolémiques, patients atteints de maladies qui augmentent la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant des risques d'effets thromboemboliques indésirables, les produits IgIV doivent être administrés à un débit de perfusion et à une dose aussi faibles que possible.

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, tels une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, une surcharge pondérale, un traitement concomitant avec des médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque accru potentiel d'insuffisance rénale aiguë, puis à intervalles appropriés. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les produits IgIV doivent être administrés à un débit de perfusion et à une dose aussi faibles que possible. En cas d'insuffisance rénale, l'arrêt du traitement d'IgIV doit être envisagé.

Bien que des cas de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreux produits IgIV autorisés contenant divers excipients tels que le sucrose, le glucose et le maltose, ceux qui contiennent du sucrose comme stabilisant représentaient une part disproportionnée du nombre total. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits IgIV qui ne contiennent pas ces excipients peut être envisagée. Nanogam contient du glucose (voir les excipients ci-dessus). Nanogam ne contient pas de sucrose ni de maltose.

Hyponatrémie

En fonction de l'état clinique sous-jacent du patient et de sa capacité à métaboliser le glucose, l'administration de glucose par voie intraveineuse peut entraîner des déséquilibres électrolytiques, dont le plus important est une hyponatrémie hypo-osmotique ou hyperosmotique.

Les patients présentant une libération non osmotique de la vasopressine (ex. en cas d'affections aiguës, de douleur, de stress postopératoire, d'infections, de brûlures, et de pathologies du système nerveux central), les patients atteints de pathologies cardiaques, hépatiques et rénales ainsi que les patients exposés à des agonistes de la vasopressine et autres médicaments susceptibles d'abaisser le sodium sérique (voir rubrique 4.5) courent un risque particulièrement élevé d'hyponatrémie aiguë.

L'hyponatrémie aiguë peut entraîner un œdème cérébral aigu et une lésion cérébrale engageant le pronostic vital et pouvant être irréversible.

Les enfants, les femmes en âge de procréer et les patients présentant une compliance cérébrale réduite (ex. à la suite d'une méningite, d'une hémorragie intracrânienne ou d'une contusion cérébrale) courent un risque particulièrement élevé d'œdème cérébral engageant le pronostic vital dû à une hyponatrémie aiguë. La correction rapide d'une hyponatrémie hypo-osmotique est potentiellement dangereuse (risque de complications neurologiques graves).

Hyperglycémie

L'administration de solutions contenant du glucose peut provoquer une hyperglycémie et/ou un syndrome hyperosmolaire. Les aspects suivants doivent être pris en compte :

- En cas d'hyperglycémie, le débit de perfusion doit être ajusté et/ou de l'insuline doit être administrée.
- Si nécessaire, fournir des suppléments de potassium par voie parentérale.

Les solutions intraveineuses contenant 5% de glucose doivent être administrées avec prudence chez les patients présentant une altération de la tolérance au glucose (comme en cas de diabète sucré, d'insuffisance rénale, ou en présence d'une septicémie, d'un trauma, ou d'un choc), une malnutrition sévère, une carence en thiamine, p. ex. chez les patients souffrant d'alcoolisme chronique (risque d'acidose lactique sévère due à une altération du métabolisme oxydatif du pyruvate), et ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique ou une lésion cérébrale traumatique sévère.

Questions liées à la glycémie en pédiatrie

Les nouveau-nés, en particulier ceux qui sont nés prématurément et ayant un faible poids à la naissance, présentent un risque accru de développer une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Ils doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par des solutions intraveineuses contenant du glucose, pour assurer un contrôle glycémique adéquat en vue d'éviter la survenue d'éventuels effets indésirables à long terme.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Le syndrome de méningite aseptique a été signalé en association avec un traitement IgIV. Le syndrome commence généralement dans les quelques heures à 2 jours suivant le traitement par IgIV. Les études du liquide céphalorachidien sont fréquemment positives à la pléiocytose, jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement à partir des lignées granulocytaires, et des taux élevés de protéines allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.

Le SMA peut apparaître plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à dose élevée (2 g/kg).

Les patients présentant ces signes et symptômes doivent faire l'objet d'un examen neurologique complet, y compris des analyses du LCR, pour exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a conduit à la rémission du SMA en quelques jours, sans aucune séquelle.

Anémie hémolytique

Les produits IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et provoquer l'enrobage des érythrocytes *in vivo* par l'immunoglobuline, causant ainsi une réaction anti-globuline positive directe (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. L'anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison d'une augmentation de la séquestration des globules rouges (GR). Les patients recevant des IgIV doivent être surveillés en vue de détecter les signes cliniques et symptômes d'hémolyse. (Voir rubrique 4.8).

Neutropénie/leucopénie

Une baisse temporaire de la numération des neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après le traitement par IgIV. Cet effet survient généralement dans les heures ou les jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutif dans les 7 à 14 jours.

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Chez les patients recevant des IgIV, des cas d'œdème pulmonaire non cardiogène aigu [syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés. Un TRALI se manifeste par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes d'un TRALI apparaissent généralement pendant la transfusion ou dans les 6 heures suivant une transfusion, souvent après 1 à 2 heures. Par conséquent, les personnes recevant des IgIV doivent être mises sous surveillance et la perfusion d'IgIV doit être interrompue immédiatement en cas de

Summary of the Product Characteristics

réactions pulmonaires indésirables. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital et nécessitant une prise en charge immédiate en soins intensifs.

Interférence avec des tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut aboutir à des résultats faussement positifs au niveau des tests sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, par ex. A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques pour les anticorps érythrocytaires, comme par exemple le test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct).

Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des mélanges de plasma pour des marqueurs spécifiques d'infection et l'adoption dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. 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. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour les virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante en ce qui concerne l'absence de transmission de l'hépatite A ou du parvovirus B19 par les immunoglobulines et il est également supposé que la teneur en anticorps apporte une contribution importante à la sécurité virale.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit lors de chaque administration de Nanogam à un patient, de manière à ce qu'il subsiste un lien entre le patient et le lot du produit.

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

Vaccins à virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobuline peut altérer, pendant une période minimale de 6 semaines et maximale de 3 mois, l'efficacité de vaccins à virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant de faire une vaccination avec des vaccins à virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette altération d'efficacité peut durer jusqu'à 1 an. Par conséquent, le taux d'anticorps des patients vaccinés contre la rougeole doit être contrôlé.

Médicaments qui peuvent augmenter le risque d'hyponatrémie

Les médicaments qui abaissent les taux sériques de sodium peuvent augmenter le risque d'hyponatrémie acquise à la suite d'un traitement à base de solutés intraveineux incorrectement équilibré par rapport aux besoins du patient en termes de volume de liquide et de teneur en sodium (voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8). Ceci concerne les médicaments qui augmentent l'effet de la vasopressine, par exemple chlorpropamide, clofibrate, carbamazépine, vincristine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, 3,4-méthylènedioxy-N-méthamphétamine, ifosfamide, antipsychotiques, narcotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cyclophosphamide,

Summary of the Product Characteristics

desmopressine, ocytocine, vasopressine et terlipressine. Parmi les autres médicaments qui augmentent le risque d'hyponatrémie figurent également les diurétiques en général et les antiépileptiques tels que l'oxcarbazépine.

Diurétiques de l'anse

Éviter d'utiliser simultanément des diurétiques de l'anse

Population pédiatrique

Les interactions répertoriées s'appliquent aux adultes et aux enfants.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

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

Grossesse

La sécurité de ce médicament dans le cadre d'un usage en cours de grossesse n'a pas été établie dans des études cliniques contrôlées et il doit donc s'administrer avec prudence aux femmes enceintes et aux mères qui allaitent. Il a été montré que les produits IgIV traversent le placenta, de manière croissante au cours du troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines indique qu'aucun effet néfaste n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né.

Lors de l'administration de Nanogam à des femmes enceintes pendant le travail, en particulier s'il est administré en association avec de l'ocytocine, il peut y avoir un risque accru d'hyponatrémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait humain. Aucun effet négatif sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

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

Nanogam n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'aptitude à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par certains effets indésirables associés à Nanogam. Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre leur disparition avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables provoquées par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) sont notamment les suivantes (voir aussi rubrique 4. 4):

- frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées
- réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B et AB et (rarement) anémie hémolytique nécessitant une transfusion

Summary of the Product Characteristics

- (rarement) une chute brutale de la pression artérielle et, dans certains cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas montré d'hypersensibilité au produit lors d'une administration précédente
- (rarement) réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée)
- (très rarement) réactions thromboemboliques telles qu'un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde
- cas de méningite aseptique réversible
- cas d'augmentation du taux sérique de créatinine et/ou d'insuffisance rénale aiguë
- cas de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

La perfusion de solutions intraveineuses contenant du glucose peut causer une hyponatrémie et une encéphalopathie hyponatrémique (voir rubrique 4.4). La fréquence de l'hyponatrémie et de l'encéphalopathie hyponatrémique est indéterminée.

Études cliniques

Dans l'étude sur l'immunodéficience primaire (IDP) avec Nanogam 50 mg/ml, un patient atteint d'hypogammaglobulinémie a présenté une réaction allergique (éruption cutanée) similaire à une précédente réaction allergique survenue lors de l'utilisation d'autres Ig IV dans le passé. Au total, 84 événements indésirables ont été rapportés au cours de l'étude sur l'IDP, dont 43 (51,1 %) étaient liés à Nanogam 50 mg/ml. La majorité de ces événements ont été considérés comme légers.

Dans l'étude sur le thrombopénie immune primaire (PTI), 31 événements indésirables au total ont été rapportés chez 12 patients ; parmi ces événements, 16 (51,6 %) étaient potentiellement liés à Nanogam 50 mg/ml et ont été rapportés par 9 patients. Au total, un ou plusieurs effet(s) indésirable(s), la plupart étant légers à modérés, liés à Nanogam sont survenus pour 10 perfusions sur 61 (16 %). Chez tous les patients, on a observé une diminution de l'hémoglobine alors que les fonctions hépatiques et les taux d'haptoglobine étaient stables. Ces cas ont été considérés comme probablement dus à un phénomène d'hémodilution et non causés par une hémolyse due aux perfusions de Nanogam.

Dans l'étude clinique réalisée avec Nanogam 100 mg/ml chez des patients atteints d'IDP, 33 événements indésirables apparus sous traitement sont survenus chez 16 patients (69,6%). Il n'y avait pas de différences remarquables du point de vue de la fréquence et de l'incidence par classe de système d'organes (CSO) des événements indésirables entre le traitement par Nanogam 50 mg/ml (période 1) et le traitement par Nanogam 100 mg/ml (périodes 2 à 5). Trois de ces 33 événements indésirables ont été jugés par l'investigateur comme étant potentiellement liés à Nanogam 100 mg/ml. Ces événements indésirables concernaient trois survenues de leucopénie ($< 4,0 * 10^9/l$) après perfusion de Nanogam 100 mg/ml chez deux patients. Ces événements de leucopénie rapportés étaient d'intensité légère et non accompagnés de symptômes cliniques.

Tableau des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et niveau Terme Préféré). Les fréquences ont été évaluées en fonction de 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 d'apparition des effets indésirables (EI) obtenue à partir de données post-commercialisation sur Nanogam.

MedDRA Classe de système d'organes (CSO)	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
--	-------------------	-----------------------	-------------------------

Summary of the Product Characteristics

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité*	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Migraine Céphalées Étourdissements	Peu fréquent Fréquent Peu fréquent	Rare Peu fréquent Rare
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie	Peu fréquent	Rare-
Affections vasculaires	Hypertension, hypotension	Peu fréquent	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Peu fréquent	Rare
Affections gastrointestinales	Diarrhée Nausées	Peu fréquent Fréquent	Rare Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections cutanées (éruption cutanée, érythème, urticaire, prurit, cloques, desquamation) Hyperhidrose	Fréquent Peu fréquent	Peu fréquent Rare
Affections musculosquelettiques et systémiques	Lombalgies, douleur au niveau de la nuque, myalgies	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise (fatigue, frissons, pyrexie, symptômes pseudo-grippaux)	Fréquent	Peu fréquent

* Manifestation potentielle chez les patients présentant une allergie aux substances actives et/ou aux excipients, voir rubrique 4.4.

Pour les données de sécurité sur les agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont les mêmes chez l'enfant et chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 BRUXELLES
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les personnes âgées ou atteintes d'une insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4). Si l'on suspecte un surdosage, il faut arrêter immédiatement le traitement par Nanogam.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: immunsérums et immunoglobulines: immunoglobulines humaines normales pour administration intravasculaire, code ATC: J06BA02

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement de l'immunoglobuline G (IgG) avec un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. Elle est habituellement préparée à partir de mélanges de plasma provenant d'au moins 1000 dons. Elle présente une répartition de sous-classes d'immunoglobuline G proportionnellement très proche de celle du plasma humain. Des doses adéquates de ce médicament permettent de rétablir à la normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement de substitution n'est pas complètement élucidé.

Études cliniques

Deux études prospectives multicentriques non contrôlées ont été réalisées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de Nanogam 50 mg/ml. Au total, 42 patients ont été exposés au produit dans des essais cliniques et ont reçu un total de 888 perfusions.

L'étude d'immunodéficience primaire (IDP) comprenait deux parties. Dans la première partie (suivi à court terme / partie A), 18 patients étaient inclus pour un traitement de 6 mois. Les patients ont reçu une dose allant de 150 à 400 mg/kg du poids corporel toutes les 2 à 5 semaines. Les 18 patients (158 perfusions) ont tous terminé cette partie de l'étude. Par la suite, les patients ont été invités à participer à la partie B, un suivi à long terme de l'efficacité et de la sécurité au cours duquel la même posologie était utilisée, jusqu'à ce que Nanogam reçoive l'autorisation de mise sur le marché (3 ans après le début de la partie B). Quatorze (14) patients sur 17 ont terminé l'étude (669 perfusions).

Pour l'étude de thrombopénie immune primaire (PTI), 24 patients ont été inclus, dont 8 patients ont reçu 1 g/kg pendant 1 jour, 9 patients ont reçu 1 g/kg pendant deux jours consécutifs et 7 patients ont reçu 400 mg/kg pendant 5 jours consécutifs. Les patients ont été suivis sur une période de 14 jours. Vingt-trois (23) des 24 patients ont terminé l'étude conformément au protocole.

Pour Nanogam 100 mg/ml, une étude clinique multicentrique prospective non contrôlée a été réalisée. L'objectif de cette étude était de démontrer la bioéquivalence entre Nanogam 50 mg/ml et Nanogam 100 mg/ml. Vingt-trois patients atteints de syndromes d'immunodéficience primaire, déjà stabilisés sous traitement par Nanogam 50 mg/ml, ont été traités avec une perfusion de Nanogam 50 mg/ml après leur protocole de traitement en cours puis avec quatre perfusions de Nanogam 100 mg/ml avec le même intervalle entre les doses et la même dose (en grammes) que pour leur traitement habituel. Les résultats de cette étude ont montré que les deux produits sont bioéquivalents.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune différence théorique ou observée entre les enfants et les adultes concernant le mode d'action des immunoglobulines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'immunoglobuline humaine normale a une biodisponibilité complète et immédiate dans la circulation du receveur après une administration par voie intraveineuse. Elle se distribue assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire. Après environ 3 à 5 jours, un équilibre est atteint entre les compartiments intra- et extravasculaire.

Summary of the Product Characteristics

L'immunoglobuline humaine normale a une demi-vie d'environ 31 jours. Cette demi-vie peut varier d'un patient à un autre, en particulier en cas d'immunodéficience primaire.

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

Le profil pharmacocinétique de Nanogam après perfusions est comparable pour les dosages à 50 mg/ml et 100 mg/ml, après le même débit de perfusion (ml/kg/h).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain et donc des études de toxicité précliniques conventionnelles chez l'animal ne sont pas réalisables en raison de la surcharge circulatoire dans les études de toxicité aiguë et de l'induction d'anticorps dans les études à doses répétées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose monohydraté,
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être administré simultanément pendant, avant ou après l'administration d'une transfusion sanguine en utilisant le même matériel de perfusion, ni être mélangé avec d'autres médicaments, ni avec d'autres produits IgIV.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être immédiatement utilisé après la perforation du bouchon en caoutchouc. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation d'usage préalables à son utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température entre 2 °C et 8 °C, sauf si la perforation a été effectuée dans le respect de règles d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une période maximale de 6 mois, sans être à nouveau réfrigéré. S'il n'est pas utilisé pendant cette période, il doit être jeté. La date à laquelle le produit est amené à température ambiante doit être notée sur l'emballage.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Summary of the Product Characteristics

10 ml (1 g) de solution dans un flacon (verre de Type II) avec un bouchon (bromobutyle) et une capsule.

25 ml (2,5 g) de solution dans un flacon (verre de Type II) avec un bouchon (bromobutyle) et une capsule.

50 ml (5 g) de solution dans un flacon (verre de Type II) avec un bouchon (bromobutyle) et une capsule.

100 ml (10 g) de solution dans un flacon (verre de Type II) avec un bouchon (bromobutyle) et une capsule.

200 ml (20 g) de solution dans un flacon (verre de type II) avec un bouchon (bromobutyle) et une capsule.

300 ml (30 g) de solution dans un flacon (verre de type II) avec un bouchon (bromobutyle) et une capsule.

Une présentation unitaire s'applique à toutes les présentations susmentionnées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament doit être amené à température ambiante ou à la température corporelle avant utilisation. La solution doit être claire ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle à rose. Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Pour les patients recevant des quantités importantes de Nanogam, il est également possible de transférer le contenu de plusieurs flacons dans une seule poche en éthyle vinyle acétate (Clintec® EVA – poche de nutrition parentérale, Baxter, CE0123). Ces poches peuvent être remplies avec Nanogam à raison d'au moins 20% jusqu'à un maximum de 80% du volume total de la poche pour des poches de 500 ml et 1 l. Réalisez toutes les étapes en respectant les règles d'asepsie. Pour des raisons microbiologiques, commencez la perfusion dès que possible après le transfert de Nanogam dans la poche EVA, et au plus tard dans les 3 heures qui suivent le transfert.

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

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Pays-Bas

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

BE518924: 10ml Nanogam 100 mg/ml solution pour perfusion

BE518933: 25 ml Nanogam 100 mg/ml solution pour perfusion

BE518942: 50ml Nanogam 100 mg/ml solution pour perfusion

BE518951: 100ml Nanogam 100 mg/ml solution pour perfusion

BE518960: 200ml Nanogam 100 mg/ml solution pour perfusion

BE518977: 300ml Nanogam 100 mg/ml solution pour perfusion

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

Date de première autorisation : 06/11/2017

Date de renouvellement de l'autorisation : 06/05/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2024