

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OCTAGAM®

Immunoglobuline intraveineuse (humaine) 10%

Solution pour perfusion, 100 mg/ml, voie intraveineuse

Médicament sur ordonnance, agent immunisant passif

Formes posologiques offertes : 20 ml, 50 ml, 100 ml 200 ml et 300 ml

Code ATC : JO6BA

Fabriqué par :

OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.

Oberlaaer Strasse 235

A-1100 Vienne, Autriche

et

OCTAPHARMA AB

Lars Forssells gata 23

SE-112 75, Stockholm, Suède

Date d'approbation initiale :

13 février 2012

Date de révision :

19 mai 2022

Fabriqué pour :

Octapharma Canada Inc.

308-214 King St W

Toronto (Ontario) M5H 3S6

Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 253256

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.1 Enfants, 1.2 Personnes âgées	04/2021
4.2 Dose recommandée et modification posologique	04/2021
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	04/2021
14 Essais cliniques	04/2021

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	5
2. CONTRE-INDICATIONS	5
3. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5. SURDOSAGE	8
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
6.1 Caractéristiques physiques.....	9
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes :.....	13
7.1.2 Femmes qui allaitent :	13
7.1.3 Pédiatrie :	13
7.1.4 Gériatrie :.....	13
8. EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	16

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	16
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	20
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11.	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		24
13.	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	24
14.	ESSAIS CLINIQUES.....	25
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT.....		31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**1. INDICATIONS**

OCTAGAM® (immunoglobuline intraveineuse 10 % [humaine]) est indiqué pour :

La thérapie de remplacement

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

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

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

- Hypogammaglobulinémie secondaire chez les patients souffrant de leucémie lymphocytaire chronique (LLC) ou de myélome multiple (MM) avec infections récurrentes
- Enfants souffrant de SIDA congénital qui présentent des infections bactériennes

L'immunomodulation

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI)

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

Les troubles neurologiques

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

1.1 Enfants**Traitement des immunodéficiences primaire et secondaire (de 2 à 17 ans) :**

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de OCTAGAM® dans la population pédiatrique atteinte de syndromes d'immunodéficience primaire et secondaire ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#), Tableau 3).

Traitement du purpura thrombopénique immunologique :

Les données cliniques relatives sur les patients pédiatriques (< 18 ans) sont limitées (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Traitement du SGB et de la DM

L'innocuité et l'efficacité de OCTAGAM® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées chez les enfants atteints de SGB, PDIC et DM.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur OCTAGAM® chez les patients n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de > 65 ans, ce qui ne permet pas de déterminer si cette population réagit différemment des sujets plus jeunes.

2. CONTRE-INDICATIONS

Concernant OCTAGAM, les contre-indications sont les suivantes :

- OCTAGAM® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à un des ingrédients de sa formulation, y compris un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6](#) FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .
- OCTAGAM® est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réaction allergique à une préparation contenant des immunoglobulines humaines ou à un des composants d'OCTAGAM®.
- OCTAGAM® est également contre-indiqué dans les cas de déficit en immunoglobulines A (IgA) avec production connue d'anticorps anti-IgA.

3. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- Des données cliniques ont établi un lien entre l'administration d'immunoglobulines et des événements thromboemboliques tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose des veines profondes.
- En général, les facteurs de risque d'événements thromboemboliques comprennent l'obésité, un âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré, la dermatomyosite, des antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, les troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, des périodes d'immobilisation prolongées, une hypovolémie sévère, les maladies qui augmentent la viscosité sanguine, les états d'hypercoagulabilité, l'utilisation d'œstrogènes, les cathéters vasculaires centraux à demeure et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.
- Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus. (Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Événements thromboemboliques.)

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

OCTAGAM® est une solution d'immunoglobuline (humaine) à 10 % pour perfusion de 100 mg/ml destinée à un usage intraveineux uniquement. OCTAGAM® doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent qui possède de l'expérience dans l'utilisation d'agents immunomodulateurs et dans la prise en charge des syndromes d'immunodéficience. Une gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que si un diagnostic et des moyens de traitement adéquats sont immédiatement disponibles.

4.1 Considérations posologiques

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

Il faut veiller à ce que les patients soient correctement hydratés préalablement à l'administration d'OCTAGAM 10® par perfusion. Chez les patients à risque, il est recommandé de recourir à la plus faible dose d'OCTAGAM® et au débit de perfusion le moins rapide que l'on jugera efficaces. Les facteurs de risque doivent être identifiés : par exemple, insuffisance rénale préexistante, diabète, hypovolémie, surcharge pondérale, médicaments néphrotoxiques concomitantes, âge avancé (> 65 ans).

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement de remplacement

Immunodéficiences primaires

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

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

Immunodéficiences secondaires

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

L'immunomodulation

Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Dose totale d' OCTAGAM® de 2 g/kg, divisée en 2 doses de 1 g/kg (10 ml/kg) administrées 2 jours consécutifs. Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Affections neurologiques

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Les informations existantes sur la dose et la durée d'utilisation d' OCTAGAM® dans le SGB sont limitées. Sur la base des données tirées d'un examen systématique de l'IgIV [20], la dose totale d' OCTAGAM® est de 2 g/kg (20 ml/kg) administrée en doses fractionnées sur 2-5 jours consécutifs.

Dermatomyosite (DM)

La dose d' OCTAGAM® est de 2 g/kg (20 ml/kg) fractionnés en doses équivalentes administrées sur 2-5 jours consécutifs toutes les 4 semaines.

Exposition à la rougeole

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

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

4.4 Administration

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

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

Chez les patients présentant un risque de dysfonctionnement rénal ou d'événements thromboemboliques, administrer OCTAGAM® en recourant au débit de perfusion le plus lent jugé efficace.

Les patients atteints de dermatomyosite sont considérés à risque accru d'événements thromboemboliques et doivent donc être surveillés attentivement et le débit de perfusion ne doit pas dépasser 0,04 ml/kg/min.

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

Veiller à ce que les patients (en particulier ceux présentant une insuffisance rénale préexistante) ne soient pas hypovolémiques. Les patients doivent être surveillés au moins pendant 20 minutes

après l'administration du produit. Interrompre l'administration d' OCTAGAM® en cas de détérioration de la fonction rénale.

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

Il n'est pas nécessaire de filtrer OCTAGAM®.

Précautions :

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

4.5 Dose oubliée

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

5. SURDOSAGE

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OCTAGAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
intraveineuse	Solution pour perfusion, 100 mg/ml	Maltose, Triton X-100, TNBP, Eau pour injections

Les formes posologiques offertes sont les suivantes :

-flacon de perfusion de 20 ml (2 g de protéines)

-flacon de perfusion de 50 ml (5 g de protéines)

- flacon de perfusion de 100 ml (10 g de protéines)
- flacon de perfusion de 200 ml (20 g de protéines)
- flacon de perfusion de 300 ml (30 g de protéines)

Une dose de 100 mg/ml d' OCTAGAM® contient les ingrédients actifs suivants : immunoglobuline intraveineuse (humaine), 1 millilitre (ml) de solution contenant 100 mg de protéines constituées d'au moins 96 % de gammaglobuline.

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

Chaque paquet contient un flacon en verre d'OCTAGAM® prêt à l'emploi ainsi que la notice.

6.1 Caractéristiques physiques

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

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré décrivant 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain. Il existe donc une possibilité qu'il puisse contenir des agents susceptibles de provoquer une maladie virale ou d'autres maladies indéterminées et, en théorie, l'agent responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). Des mesures de précaution ont permis de réduire le risque de transmission d'un agent infectieux par de tels produits : les donneurs de plasma sont soumis à un dépistage qui permet de déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus; des contrôles sont effectués pour détecter la présence de certaines infections virales; et certains virus sont inactivés ou éliminés.

L'innocuité virale d' OCTAGAM® est assurée à différentes étapes du processus consistant, entre autres, en l'élimination de virus par fractionnement à l'éthanol à froid et par traitement par solvant/détergent, une technique permettant d'inactiver les virus enveloppés tels que le VIH, le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). En outre, l'incubation prolongée à un

pH 4 et à une température de 37 °C a pour effet d'inactiver les virus enveloppés et non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. Malgré tout, comme pour tous les produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, la possibilité de transmission d'un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Malgré ces mesures de précaution, ces produits demeurent susceptibles de transmettre des maladies. La présence d'agents infectieux inconnus à ce jour est également possible. Les personnes qui reçoivent des perfusions de produits sanguins ou plasmatiques peuvent développer les signes ou les symptômes de certaines infections virales.

Carcinogénèse et mutagénèse

Veillez vous référer à la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

OCTAGAM® n'a aucune influence ou a une influence négligeable sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre la résolution de ceux-ci avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Hématologique

Les produits d'IgIV, y compris OCTAGAM®, peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et de faire en sorte que les globules rouges soient enrobés d'immunoglobuline *in vivo*, ce qui pourrait provoquer une réaction positive au test direct à l'antiglobuline et, plus rarement, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer à la suite d'un traitement par IgIV en raison d'une séquestration accrue des globules rouges (RBC) (voir section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il importe de rechercher la présence de tout signe ou symptôme clinique d'hémolyse chez les personnes qui reçoivent un traitement par IgIV.

Neutropénie/Leucopénie

Une diminution transitoire du nombre de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV.

Surveillance et essais de laboratoire

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

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

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

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

Si des signes ou des symptômes d'hémolyse apparaissent après la perfusion d'IgIV, des tests de confirmation appropriés doivent être faits en laboratoire (consulter la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Compte tenu du risque potentiellement accru de thrombose, il est recommandé de procéder à une mesure préalable de la viscosité sanguine chez les patients qui présentent un risque d'hyperviscosité, y compris les patients atteints de cryoglobulinémie, d'hyperchylomicronémie à jeun, d'hypertriglycéridémie marquée ou de gammopathies monoclonales (consulter la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Neurologique

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

Rénal

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

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert de se conformer aux étapes suivantes : hydratation adéquate avant de commencer la perfusion d'IgIV, surveillance de la diurèse et du taux d'azote uréique sanguin (BUN), contrôle des taux de créatinine sérique et non-administration concomitante de diurétiques de l'anse. En outre, il est recommandé de recourir à la plus faible

concentration du produit et au débit de perfusion le moins rapide que l'on jugera efficaces. En cas d'insuffisance rénale, il conviendra d'envisager l'arrêt du traitement par IgIV.

Appareil respiratoire

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

Sensibilité

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

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

Événements thromboemboliques

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

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

Il est recommandé de procéder à une mesure préalable de la viscosité sanguine chez les patients qui présentent un risque d'hyperviscosité, y compris les patients atteints de cryoglobulinémie, d'hyperchylomicronémie à jeun, d'hypertriglycéridémie marquée ou de gammopathies monoclonales. Chez les patients à risque d'hyperviscosité, il convient de surveiller tout signe ou symptôme de thrombose et d'évaluer adéquatement la viscosité sanguine (consulter la section **7MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** : Surveillance et essais de laboratoire).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes :

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

7.1.2 Femmes qui allaitent :

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent contribuer au transfert d'anticorps protecteurs au nouveau-né. Octagam® ne doit être utilisé chez les femmes qui allaitent que lorsque les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation.

7.1.3 Pédiatrie :

Enfants (âgés de 2 à 17 ans) : La liste des mises en garde et précautions s'applique aux adultes et aux enfants.

7.1.4 Gériatrie :

Personnes âgées (> 65 ans) : Le nombre de patients âgés (≥ 65 ans) ayant fait l'objet d'essais cliniques avec Octagam® est limité.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Traitement de remplacement

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques étaient les céphalées (15% des sujets) et les nausées (7% des sujets).

Purpura thrombopénique immunologique

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques ont été: céphalées (25% des sujets), pyrexie (15% des sujets) et augmentation de la fréquence cardiaque (11% des sujets).

Dermatomyosite :

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques étaient les maux de tête (42 % des sujets), la pyrexie (19 %), les nausées (16 %), les vomissements (8 %), la myalgie (7 %) et les frissons (7 %) et l'hypertension (6 %).

Les effets indésirables les plus graves observés avec le traitement par OCTAGAM® au cours des essais cliniques ont été rapportés lors de l'essai chez des sujets atteints de DM (étude GAM10-08) : des spasmes musculaires et une dyspnée chez 1 patient et une perte de conscience chez

1 patient. Un autre patient a présenté une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire (évaluées comme étant un événement thromboembolique [ETE]), et des patients ont chacun présenté un accident vasculaire cérébral, un infarctus cérébral, une hypoesthésie et une embolie pulmonaire. Pour les facteurs à risque de présenter un ETE, voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Étude OCTA-06

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

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

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

Étude GAM10-02

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

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

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Les informations tirées des essais cliniques pour OCTAGAM® dans le cas de la PDIC et du SGB sont limitées. On s'attend, toutefois, à ce que les réactions indésirables pour les deux indications soient comparables à celles observées chez les patients souffrant de PTI, en raison du mode d'action similaire pour les solutions d'immunoglobuline dans ces conditions et parce que les doses recommandées pour la PDIC et le SGB sont les mêmes que la dose de charge initiale pour le PTI (2 g/kg).

Étude GAM10-08

Un total de 95 patients adultes atteints d'une DM ont été inclus dans une étude multicentrique, prospective, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo. Pendant la première partie (16 semaines), 47 patients ont reçu 2 g/kg d'OCTAGAM® et 48 patients ont reçu du placebo (solution saline à 0,9 %) toutes les 4 semaines pendant 4 cycles de perfusion. Au cours de la période d'extension en ouvert qui a couvert les 24 semaines suivantes, un total de 91 patients ont reçu 6 autres cycles de perfusion du traitement OCTAGAM® toutes les 4 semaines.

Un cycle de perfusion comptait l'ensemble des perfusions administrées sur une durée de 2 à 5 jours. Pendant toute la durée de l'étude, 91 patients ont reçu un total de 664 cycles de perfusion par OCTAGAM® (première période : 189 cycles de perfusion ; période d'extension : 475 cycles de perfusion).

Pendant toute la durée de l'étude, 62 patients (65,3 %) ayant reçu OCTAGAM® ont présenté 282 effets indésirables (EI) considérés comme étant liés au médicament de l'étude. La majorité de ces effets indésirables étaient d'intensité légère (207/282). Au cours de la première période, 30 patients (57,7 %) qui ont reçu OCTAGAM® et 11 patients (22,9 %) qui ont reçu du placebo ont signalé 113 et 38 effets indésirables liés au médicament, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés par les patients qui ont reçu OCTAGAM® étaient des céphalées, une pyrexie, des nausées, des vomissements, une myalgie, des frissons et une hypertension.

Pendant toute la durée de l'étude, un total de 351 effets indésirables liés à la perfusion (EI survenus pendant la perfusion ou dans les 72 heures suivant la fin du cycle de perfusion) ont été rapportés chez 76 patients (80,0 %) qui ont reçu OCTAGAM®.

Aucun patient ayant reçu le placebo n'a signalé d'effet indésirable grave connexe. Sept (7) patients ayant reçu OCTAGAM® ont signalé au moins un effet indésirable grave connexe, notamment des spasmes musculaires, une dyspnée, une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, une perte de conscience, un accident vasculaire cérébral, un infarctus cérébral et une hypoesthésie.

Au total, 6 patients (6,3 %) ayant reçu OCTAGAM® ont signalé 8 événements thromboemboliques (ETE) : embolie pulmonaire (3), thrombose veineuse profonde (2), accident vasculaire cérébral (1), infarctus cérébral (1) et hypoesthésie (1). Parmi ces événements, 2 (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) chez 1 patient ont été évalués comme non liés. Aucun patient ayant reçu le placebo n'a rapporté d'ETE.

Une prémédication a été administrée en vue des perfusions chez 21,3 % des patients du groupe OCTAGAM®. Les types de prémédication les plus courants étaient les analgésiques et les antihistaminiques systémiques, administrés à 6,3 % des patients chacun.

Une hémolyse intravasculaire due à une réaction transfusionnelle hémolytique serait suspectée si tous les critères suivants étaient remplis : un résultat positif au test de Coombs direct, une

baisse de l'hémoglobine de 2 g/dL ou plus, une baisse de l'haptoglobine sérique en dessous de la limite inférieure de la normale, et une augmentation de la lactate déshydrogénase sérique par rapport à la valeur de référence.

Aucun des patients ne correspondait aux critères d'une réaction hémolytique transfusionnelle. Aucun décès n'a été rapporté.

1) Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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

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

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

Dans l'étude sur la DM (GAM10-08), ni les résultats de laboratoire ni les marqueurs hématologiques, de chimie clinique et viraux n'ont indiqué des signes d'inquiétude au niveau de la sécurité. Des modifications cliniquement significatives n'ont été observées que pour une faible proportion de patients.

Treize (13) patients (27,7 %) ont présenté un test de Coombs direct négatif à l'inclusion et sont devenus positifs à la fin de l'étude. De l'inclusion à la semaine 16, il n'y a pas eu de changement du test de Coombs de négatif à positif chez les patients ayant reçu le placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

Classe par système et organe (terminologie de la MedDRA)	EI mentionnés
	hypertension; pâleur.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	insuffisance respiratoire; embolie pulmonaire; œdème pulmonaire; bronchospasme; hypoxie; dyspnée; toux.
Classe par système et organe (terminologie de la MedDRA)	EI mentionnés
Affections gastro-intestinales	nausées; vomissements; diarrhée; douleurs abdominales.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	eczéma; exfoliation cutanée; urticaire; éruptions transitoires; éruptions érythémateuses; dermatite; prurit; alopécie; érythème.
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	douleurs rachidiennes; arthralgies; myalgies; douleurs dans les membres; douleurs dans le cou; spasme musculaire; faiblesse musculaire; rigidité musculosquelettique.
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale aiguë ; douleur rénale.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue; pyrexie; réaction au site d'injection; frissons; douleurs thoraciques; œdème; maladie similaire à la grippe;

Classe par système et organe (terminologie de la MedDRA)	EI mentionnés
	bouffées de chaleur; bouffées vasomotrices; sensation de froid; sensation de chaleur; hyperhidrose; malaise; inconfort thoracique; asthénie; léthargie; sensation de brûlement;
Investigations	élévation du taux d'enzymes hépatiques; dosage glycémique faussement positif; diminution de l'hémoglobine
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion

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

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

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

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

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Certains types de dosage de la glycémie prennent à tort le maltose contenu dans OCTAGAM® pour du glucose. Étant donné le risque de dosages glycémiques faussement élevés, seules des méthodes de dosage ciblant spécifiquement le glucose doivent être utilisées pour mesurer ou surveiller les taux de glycémie chez les patients recevant OCTAGAM® (consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

OCTAGAM® contient principalement des immunoglobulines G (IgG) dotées d'un large éventail d'anticorps agissant contre différents agents infectieux – ce qui reflète l'activité des IgG observée

dans la population de donneurs. OCTAGAM®, qui est fabriqué à partir de dons mis en commun issus d'au moins 3 500 donneurs, présente une distribution des sous-classes d'IgG similaire à celle du plasma humain normal. Des doses adéquates d'IgIV peuvent permettre de normaliser des taux inhabituellement bas d'IgG.

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d' OCTAGAM® n'a pas fait l'objet d'une étude formelle chez les patients atteints de PTI ni chez les patients souffrant de DM.

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

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

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

N° de l'étude (Protocole) Conception	Nbre de patients Âge Sexe	Critères d'inclusion/d'exclusion sur le plan diagnostique	Schéma posologique thérapeutique	Données pharmacocinétiques
OCTA-06 Ouverte	14 patients 10 à 70 ans 8 hommes 6 femmes	Immunodéficience primaire, traitement par IgIV à dose fixe pendant □ 3 mois, taux minimum d'IgG sériques supérieur de □ 400 mg/dL à la valeur initiale, pas d'antécédents de réactions anaphylactiques à la suite de l'administration de sang ou de produits dérivés du sang, pas d'anticorps anti-IgA avérés	OCTAGAM 5 % 400-600 mg/kg IV tous les 21 ou 28 jours pendant 12 mois	$t_{1/2}$ 40,7 ± 17,0 jours C_{max} 16,7 mg/ml SSC 7,022 ± 1,179 mg*h/ml

N° de l'étude (Protocole) Conception	Nbre de patients Âge Sexe	Critères d'inclusion/d'exclusion sur le plan diagnostique	Schéma posologique thérapeutique	Données pharmacocinétiques
X (GAM-04) Ouverte	17 patients 10 à 17 ans 15 hommes 2 femmes	Syndromes d'immunodéficience primaire; titre IgG \square 3 g/L; pas d'antécédents de réactions anaphylactiques aux immunoglobulines	OCTAGAM 5 % 200 à 400 mg/kg IV toutes les 3 semaines pendant 6 mois	$t_{1/2}$ 35,9 \pm 10,8 jours $C_{ss \max}$ 11,1 \pm 1,9 g/L SSC _{ss} 160,1 \pm 43,6 g \square jour/L Clairance 0,07 \pm 0,02 L/jour Volume de distribution : 3,7 \pm 1,4 L
I (Aucun) Ouverte	12 patients 22 à 66 ans 4 hommes 8 femmes	Hypogammaglobulinémie primaire sévère, en traitement par IgG entraînant une concentration plasmatique > 4 g/L, pas d'élévation des enzymes hépatiques, séronégativité	Dose unique d'OCTAGAM 5 % de 400 mg/kg en IV	$t_{1/2}$ 30,7 jours \pm 4,0

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

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

Pour des informations détaillées sur l'efficacité, veuillez consulter la section 14 ESSAIS CLINIQUES.

Populations particulières et affections

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

11. ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le produit se conserve à une température située entre +2 °C et +8 °C pendant 36 mois à compter de la date de fabrication. Pendant cette période, le produit peut être conservé à une température \leq 25 °C, mais pendant un maximum de 9 mois, après quoi il doit être utilisé ou éliminé.

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

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

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

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur concernant les produits dérivés du sang.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES**13. INFORMATION PHARMACEUTIQUES****Substance pharmaceutique**

- Nom propre : OCTAGAM®, immunoglobuline intraveineuse (humaine) 10 %
- Nom chimique : Immunoglobuline G (humaine)
- Formule moléculaire et masse moléculaire : sans objet
- Formule développée : sans objet
- Propriétés physicochimiques : Le poids moléculaire est de 146 à 170 kD. Toutes les immunoglobulines ont une structure identique et sont constituées de quatre chaînes de polypeptides, à savoir deux chaînes lourdes et deux chaînes légères non glycosylées. L'IgG humaine est divisée en quatre sous-classes : IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄ en raison de différences mineures dans la séquence d'acides aminés. Le point isoélectrique se situe entre 5,0 et 9,5.
- Normes pharmaceutiques OMS. ATC 02 J06BA/Immunoglobuline G (humaine)

Caractéristiques du produit

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

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

Inactivation des virus

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

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

14. ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité et l'innocuité

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

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

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

D'après la conception initiale de l'essai et la définition du critère, la réponse clinique (à savoir, l'élévation de la numération plaquettaire à au moins $50 \times 10^9/l$ en 7 jours) s'est élevée à 82 % chez les patients atteints de PTI *chronique*.

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

Définition de « réponse clinique »	N ^{bre} (%) de patients atteints de PTI chronique présentant une « réponse clinique »
<p>Critère standard d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> Élévation de la numération plaquettaire à $\geq 50 \times 10^9/L$ en 7 jours 	53/65 (81,5 %)
<p>Les analyses post hoc supplémentaires réalisées en dehors de l'étude initiale ont produit les résultats suivants :</p>	
<p>Analyse post hoc n°1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Élévation de la numération plaquettaire à $\geq 50 \times 10^9/L$ en 7 jours Aucune médication interdite Aucun besoin d'étamsylate ou d'augmenter la dose d'étamsylate pendant les 7 premiers jours Pas de retrait de l'étude dans les 7 premiers jours Diminution des hémorragies 	49/65 (75,4 %)
<p>Analyse post hoc n°2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Élévation de la numération plaquettaire à $\geq 50 \times 10^9/L$ en 7 jours Aucune médication interdite Aucun besoin d'étamsylate* Pas de retrait de l'étude dans les 7 premiers jours Diminution des hémorragies 	37/66 (56,1 %)

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

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

Études sur la MIP

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

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

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

ER = salle d'urgence, MIP = maladie d'immunodéficience primaire

Étude sur la dermatomyosite (DM)

Le tableau 3 résume l'étude clinique qui a été réalisée chez les patients atteints de DM.

Numéro de l'étude (Protocole) Conception	Dosage, voie d'administration et durée	Nombre de sujets Sexe (Tranche d'âge)	Critère principal	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des dosages particuliers
GAM10-08 Double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo	OCTAGAM® 2 g/kg fractionnés en doses égales administrées sur une période de 2 à 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines	95 patients 24 hommes, 71 femmes (22 à 79 ans)	Principal = proportion de répondeurs à la semaine 16 comparé au placebo	Octagam® : 78,72 % Placebo : 43,75 % Différence : 34,97 % (IC à 95 % : 16,70 ; 53,24 ; p=0,0008)

Dans une étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo, 95 adultes atteints de DM (67 cas de DM certaine et 28 cas de DM probable) ont été inclus et randomisés. 47 patients ont reçu Octagam et 48 ont reçu le placebo au cours d'une première période en double aveugle de 16 semaines, qui a été suivie d'une période d'extension en ouvert de 6 mois au cours de laquelle tous les patients (91 au total) étaient éligibles à la poursuite du traitement par OCTAGAM® toutes les 4 semaines.

Un répondeur était défini comme étant un sujet présentant une amélioration de ≥ 20 points au score TIS (Total Improvement Score), un score d'amélioration totale basé sur un ensemble de six mesures clés : le MMT-8 (Manual Muscle Testing, le test manuel des muscles), le GDA (Physician Global Disease Activity, l'activité globale de la maladie selon le clinicien), l'activité extramusculaire, le GDA selon le patient, le HAQ (Health Assessment Questionnaire, le questionnaire d'évaluation de la santé) et les enzymes musculaires : aldolase, créatine kinase, ALAT, ASAT et LDH.

Le tableau 4 montre la proportion de répondeurs (amélioration de ≥ 20 points sur le TIS) dans les groupes Octagam® et placebo, ainsi que la différence du taux de répondeurs entre les deux groupes à la semaine 16.

Tableau 4 TIS - Proportion de réponders par catégorie d'amélioration à la semaine 16

Score d'amélioration totale (TIS) Catégorie de réponse	Octagam 10% N=47 Nombre (%) de sujets	Placebo N=48 Nombre (%) de sujets	Différence dans la proportion de réponders Octagam 10% – placebo Estimation ponctuelle [IC à 95%]
Amélioration au moins minime (TIS ≥ 20) (critère primaire d'efficacité)	37 (78,7 %)	21 (43,8 %)	34,97 % [16,70 %, 53,24 %] Valeur p = 0,0008*
Amélioration au moins modérée (TIS ≥ 40)	32 (68,1 %)	11 (22,9 %)	45,17 % [27,31 %, 63,03 %]
Amélioration au moins majeure (TIS ≥ 60)	15 (32,0 %)	4 (8,3 %)	23,58 % [8,13 %, 39,03 %]

*Test de Cochran-Mantel-Haenszel ; IC = Intervalle de confiance

L'efficacité a également été confirmée par une amélioration du score d'activité total du CDASI (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index), avec une diminution moyenne de 9,4 points (écart-type : 10,5) entre l'inclusion et la semaine 16 dans le groupe OCTAGAM® contre 1,2 point (écart-type : 7,0) dans le groupe placebo.

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

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC)

Une revue systématique des essais cliniques portant sur l'utilisation d'IgIV similaires dans le traitement de la PDIC a permis de conclure que l'IgIV est un traitement efficace et comparable à d'autres traitements tels que la plasmaphérèse thérapeutique et les corticostéroïdes à haute dose².

L'utilisation d'OCTAGAM 5 % chez des patients atteints de PDIC a été analysée dans le cadre d'une étude de série de cas auprès de 47 patients. En raison de sa nature rétrospective, cette étude n'a pas permis de parvenir à une conclusion au sujet de l'efficacité du médicament, mais elle n'a mis en évidence aucun résultat inattendu en matière d'innocuité. Les doses d'OCTAGAM 5% administrées étaient très variables, mais elles approchaient la dose recommandée dans la revue systématique ci-haut mentionnée, soit 2 g/kg comme dose initiale, suivie d'une dose de 1 g/kg toutes les 3 semaines pendant 24 semaines.

² Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de HR, van S, I. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;12:CD001797

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Les données à l'appui de l'utilisation d'OCTAGAM® dans le traitement des cas modérés à graves de SGB chez les adultes lorsqu'utilisé dans les deux premières semaines d'apparition de la maladie proviennent d'une revue systématique d'essais cliniques fournissant des données de qualité modérée³.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'IgG est un constituant normal de l'organisme humain que l'on obtient à partir du plasma humain. Aucune étude de toxicité n'a été réalisée avec le produit pharmaceutique final, car une surcharge volumique surviendrait bien avant que la dose toxique soit atteinte chez l'animal. Les études de toxicité de dose en administration répétée, les études de toxicité sur la reproduction et le développement avec des préparations d'IgG hétérologues sont impraticables en raison de l'induction et de l'interférence avec les anticorps.

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

L'évaluation préclinique d' OCTAGAM® s'est donc concentrée sur la détermination de son innocuité par rapport aux impuretés issues du processus de fabrication. Le degré d'impuretés est contrôlé pour être conforme aux spécifications du processus de fabrication relatives aux matières premières, aux vérifications effectuées au cours du processus et aux spécifications du produit final. Le tri-N-butyl phosphate (TNBP) et l'octoxynol sont utilisés en tant que réactifs S/D pour l'inactivation des virus. Un programme d'études visant à évaluer l'effet toxicologique de ces composés. Les deux composés ont une faible toxicité dans les faibles concentrations résiduelles d'OCTAGAM® et n'ont suscité aucune inquiétude en termes de sécurité ni révélé aucun signe d'intolérance.

³ Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database SystRev. 2012;7:Art. No. CD002063-DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub5

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT****OCTAGAM®****Immunoglobuline intraveineuse (humaine) 10 %**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre OCTAGAM® et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de OCTAGAM®.

Mises en garde et précautions importantes

- Des événements thromboemboliques tels que crise cardiaque, accident vasculaire cérébral et obstruction d'une veine profonde (p. ex., dans un mollet) ou d'un vaisseau sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) peuvent se produire avec l'administration d'immunoglobuline humaine par voie intraveineuse (IgIV).
- Des événements thromboemboliques surviennent plus fréquemment chez les patients qui présentent des facteurs de risque thromboembolique préexistants en lien avec l'administration d'IgIV.
En général, les facteurs de risque thromboembolique comprennent l'obésité, un âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré, la survenue antérieure d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral ou de l'obstruction d'une veine profonde ou autre, de longues périodes d'immobilisation et la prise de certaines hormones (p. ex., la pilule).
- Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Pour quoi OCTAGAM® est-il utilisé?

- Patients atteints d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) présentant un risque hémorragique élevé, ou avant une intervention chirurgicale afin de corriger la numération plaquettaire.
- Les patients qui ont besoin d'un traitement de remplacement d'anticorps en raison d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire.
- Les patients adultes qui souffrent d'une forme modérée à grave du syndrome de Guillain-Barré.
- Les patients qui souffrent de dermatomyosite (DM)

Comment OCTAGAM® agit-il?

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

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

Quels sont les ingrédients dans OCTAGAM®?

Ingrédients médicinaux : Immunoglobuline intraveineuse (humaine), 10 %

Ingrédients non médicinaux importants : Maltose, Triton X-100, TNBP, eau pour injection, IgA

OCTAGAM® est disponible sous les formes posologiques suivantes:

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

- 1 flacon de perfusion de 20 ml
- 1 flacon de perfusion de 50 ml
- 1 flacon de perfusion de 100 ml
- 1 flacon de perfusion de 200 ml
- 1 flacon de perfusion de 300 ml

Ne prenez pas OCTAGAM® si:

- Vous présentez des antécédents de réaction allergique à une préparation contenant des immunoglobulines humaines.
- Vous présentez un déficit en immunoglobulines A (IgA), avec présence connue d'anticorps anti-IgA. OCTAGAM® contient des traces d'IgA (en moyenne 106 µg/ml dans une solution à 10 %).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OCTAGAM®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Vous avez récemment présenté des problèmes cardiaques ou des caillots sanguins.
- Vous êtes enceinte ou allaitez.
- Vous présentez les facteurs de risque suivants : néphropathie, diabète, déshydratation sévère, surpoids, prise de médicaments néphrotoxiques, ou si vous avez plus de 65 ans.
- Vous êtes allergique aux immunoglobulines ou à des ingrédients non médicinaux.
- Vous avez des antécédents d'allergie à des produits contenant du maïs.
- Vous utilisez un appareil de mesure de la glycémie ou de la glycosurie car le maltose contenu dans ce produit peut interférer avec les mesures.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OCTAGAM®:

- Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue avec OCTAGAM®. L'administration d'OCTAGAM® peut ralentir la protection offerte par les vaccins à virus vivant atténué contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle pendant au moins six semaines, et jusqu'à 3 mois ou plus.
- La tubulure de perfusion peut être rincée avant et après l'administration d'OCTAGAM® à l'aide d'une solution physiologique salée ou d'une solution de dextrose (5 %) et d'eau.
- Les composants utilisés dans l'emballage d'OCTAGAM® ne contiennent pas de latex.

Comment prendre OCTAGAM®

- OCTAGAM® vous sera administré par un professionnel de la santé dans un cadre de soins de santé.

- Il convient d'inspecter l'aspect d'OCTAGAM® pour détecter la présence de particules et une éventuelle décoloration préalablement à son administration.

Ne pas utiliser de solutions non homogènes ou présentant un dépôt. Étant donné le risque de contamination bactérienne, jeter tout produit ouvert restant.

- Chauffer OCTAGAM® à température ambiante ou corporelle avant l'utilisation.
- Il n'est pas nécessaire de filtrer OCTAGAM®.

Dose habituelle :

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

Traitement immunomodulateur en cas de

- PTI : 2 g/kg répartis en deux doses de 1 g/kg (10 ml/kg) administrées deux jours consécutifs.
Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.
- Syndrome de Guillain-Barré : la dose de départ habituelle d'OCTAGAM® est de 2 g/kg de poids corporel, administrée en doses fractionnées sur 2 à 5 jours consécutifs.
- Dermatomyosite (DM) : 2 g/kg de poids corporel administrés en doses fractionnées sur de 2 à 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines.

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

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Une dose oubliée doit être administrée le plus rapidement possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OCTAGAM®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OCTAGAM®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Hypersensibilité (tels que des modifications de la pression sanguine, des difficultés pour respirer, une coloration anormalement bleue de la peau ou des muqueuses, une fréquence cardiaque rapide, des réactions cutanées – éruptions/démangeaisons/urticaire), mal de tête, augmentation de la pression sanguine, nausées, fièvre, frissons, vision floue, étourdissements, tremblements, augmentation de la fréquence cardiaque, vomissements, douleurs dans les extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, douleurs musculaires, spasmes musculaires, douleurs articulaires, difficultés pour respirer, fatigue, réactions au site d'injection, faiblesse, gonflement des extrémités, douleurs abdominales, diarrhée, rougeur du visage, toux, sensation de malaise.

Dans de rares cas, le traitement par IVIG peut également entraîner les symptômes suivants.

Ils sont rares, mais graves. Contacter immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Mal de tête sévère avec nausées, vomissements, raideur de la nuque, fièvre et sensibilité à la lumière. Il peut s'agir des signes d'un gonflement non-infectieux, temporaire et réversible, des membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique).
- Douleurs, gonflement, sensation de chaleur, rougeur ou nodule dans vos bras ou vos jambes, essoufflement inexplicé, douleurs ou gênes thoraciques qui s'amplifient lorsque vous inspirez profondément, pouls rapide inexplicé, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps, confusion soudaine ou trouble de l'élocution. Il peut s'agir des signes d'un caillot sanguin.
- Urticaire, gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés pour respirer, évanouissement, nausées, vomissements. Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique. Les réactions allergiques sont rares, mais elles peuvent provoquer un choc anaphylactique, même chez les patients qui avaient bien supporté les traitements précédents.
- Fatigue, faiblesse, étourdissements, mal de tête, urines foncées et/ou pâleur. Il peut s'agir des signes d'une anémie hémolytique, une affection survenant lorsque vous n'avez pas assez de globules rouges.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnée d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

À conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) pendant 36 mois au maximum. Pendant cette période, le produit peut être conservé à une température ≤ 25°C pendant 9 mois au maximum. À l'issue de cette période, le produit doit être utilisé ou éliminé.

Ne pas congeler. Ne pas exposer le médicament au soleil. Éliminer toute solution restante après utilisation. Ne pas utiliser le produit au-delà de la date de péremption.

Garder hors de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de OCTAGAM®:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.octapharma.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-438-0488.

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

Dernière révision : 19 mai 2022