

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **GAMUNEX®**

Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %

Obtenue par chromatographie

Solution injectable

Immunothérapie passive

Fabrication :  
Grifols Therapeutics LLC  
8368 US 70 Bus. Hwy West  
Clayton, Caroline du Nord  
États-Unis 27520

Distribution et importation :  
Grifols Canada Ltée.  
5060 Spectrum Way,  
Bureau 405  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5N5

Date d'approbation :  
15 novembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 289186

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE .....	22
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	27
ESSAIS CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	42
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>46</b>

# GAMUNEX®

Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse ou sous-cutanée	Solution injectable à 10 %	Glycine <i>Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### DESCRIPTION

GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %), qui est obtenu par un procédé de chromatographie breveté, est une solution stérile d'immunoglobuline humaine prête à l'emploi destinée à l'administration intraveineuse ou sous-cutanée. GAMUNEX® contient de 9 à 11 % de protéine dans 0,16 à 0,24 M de glycine. GAMUNEX® ne contient pas d'agent de conservation.

GAMUNEX® est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain par un procédé associant fractionnement à l'éthanol froid, précipitation en présence de caprylate, filtration et chromatographie par échange d'anions. La protéine est stabilisée pendant le procédé en ajustant le pH de la solution à entre 4,0 et 4,5. L'isotonnicité est obtenue par addition de glycine.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) est indiqué pour le traitement :

**De l'immunodéficience primaire, y compris (administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée) :**

- Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales
- Immunodéficience commune variable
- Déficit immunitaire lié au sexe avec taux d'IgM très élevé
- Déficits immunitaires combinés sévères
- Syndrome de Wiskott-Aldrich

**De l'immunodéficience secondaire, y compris (administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée) :**

- Greffe de moelle osseuse allogénique
- Infection par le VIH chez les enfants

**D'affections neurologiques et/ou auto-immunes :**

- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) chez les adultes de 18 ans et plus
- Cas modérés ou graves de syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez l'adulte (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES)
- Purpura thrombocytopénique idiopathique

### **Immunodéficience primaire**

GAMUNEX® est indiqué pour le traitement substitutif de l'immunodéficience humorale primaire quand il existe une grave atteinte du pouvoir de formation des anticorps, par exemple dans les cas d'agammaglobulinémie congénitale, d'immunodéficience commune variable, de déficit immunitaire lié au sexe avec taux d'IgM très élevé, de syndrome de Wiskott-Aldrich et de déficits immunitaires combinés sévères (1-8).

### **Immunodéficience secondaire**

***Greffé de moelle osseuse allogénique :***

GAMUNEX® est indiqué pour réduire le risque de septicémie et d'autres infections, de pneumonie interstitielle et de réaction aiguë du greffon contre l'hôte pendant les 100 jours après une greffe de moelle osseuse allogénique chez les patients de 20 ans et plus.

Peu avant et pendant une période variable après la greffe de moelle osseuse, les patients sont immunodéprimés. L'avantage de l'administration de l'immunoglobuline humaine intraveineuse chez ces patients pendant la période de récupération est semblable à celui du traitement substitutif de l'immunodéficience primaire. L'utilité de l'immunoglobuline humaine intraveineuse pour la greffe de moelle osseuse a été confirmée par la longue expérience de son administration et les articles parus dans des publications revues par des pairs (15-18).

La réaction du greffon contre l'hôte est une complication fréquente de la greffe de moelle osseuse. L'immunoglobuline humaine intraveineuse réduit de façon significative l'incidence de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (15,16) (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### ***Infection par le VIH chez les enfants :***

GAMUNEX® est indiqué pour réduire le risque d'infections bactériennes graves récidivantes chez les enfants qui ne répondent pas au traitement d'association antirétroviral ou qui ne tolèrent pas un tel traitement. Les enfants infectés par le VIH, en particulier lorsque l'infection a été contractée par transmission verticale, sont prédisposés aux infections bactériennes graves récidivantes, bien que leurs taux d'IgG semblent être normaux ou plus élevés que la normale.

### **Affections neurologiques et/ou auto-immunes**

#### ***Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) :***

GAMUNEX® est indiqué en cas de PIDC pour réduire la déficience et l'incapacité neuromusculaires. Il est également indiqué pour le traitement d'entretien de la PIDC afin de prévenir la rechute. Dans le cadre de l'étude clinique de base d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, les patients traités avec GAMUNEX® ont présenté des améliorations des scores d'évaluation de la déficience neuromusculaire et de la force de préhension vs ceux ayant reçu un placebo (47). (voir ESSAIS CLINIQUES - Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique).

#### ***Syndrome de Guillain-Barré (SGB) :***

Selon une analyse systématique des IgIV dans le traitement du SGB (48), les immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) dont GAMUNEX® ont été efficaces dans les cas modérés ou graves de SGB chez l'adulte, si le traitement était amorcé durant les deux premières semaines suivant l'apparition des symptômes.

#### ***Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) :***

GAMUNEX® est indiqué en cas de PTI pour accroître rapidement le nombre de plaquettes afin d'empêcher une hémorragie ou de permettre à un patient atteint de PTI de subir une intervention chirurgicale (9-14).

### **Gériatrie (> 65 ans)**

Aucune étude n'a porté que sur des personnes âgées, mais rien ne donne à penser que l'incidence des effets indésirables est plus élevée chez les personnes âgées.

### **Pédiatrie (1-18 ans)**

GAMUNEX® est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH chez les enfants. Des enfants ont participé aux études de base sur l'immunodéficience humorale primaire et le purpura thrombocytopénique idiopathique. L'essai clinique évaluant l'administration de GAMUNEX® par voie sous-cutanée dans le traitement de l'immunodéficience primaire portait sur trois enfants (âgés de 13 à 15 ans). La greffe de moelle osseuse allogénique n'est pas recommandée chez les patients de moins de 20 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) est contre-indiqué chez les personnes ayant déjà présenté une réaction anaphylactique ou générale grave à l'immunoglobuline humaine. GAMUNEX® doit être administré avec une extrême prudence aux personnes souffrant d'un déficit sélectif en IgA grave (IgA sériques < 0,05 g/L) et chez lesquelles des anticorps anti-IgA sont présents. GAMUNEX® contient des traces d'IgA d'au plus 0,084 mg/mL. Cependant, on n'a pas de données sur la tolérabilité de GAMUNEX® chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA parce que ces sujets ont été exclus des essais cliniques sur GAMUNEX®.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Sérieuses mises en garde et précautions**

- On a signalé que les immunoglobulines humaines intraveineuses étaient associées au dysfonctionnement rénal, à l'insuffisance rénale aiguë, à la néphrose osmotique et à la mort (voir la sous-rubrique **Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Dose recommandée et réglage de la posologie**).
- Une anémie hémolytique, une hémolyse et une réaction hémolytique ont été signalées en association avec l'utilisation de GAMUNEX® et d'autres immunoglobulines humaines intraveineuses (voir la sous-rubrique **Hématologique**).
- Des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'immunoglobulines, tous types confondus, et la survenue d'événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse. Il faut donc user de prudence lors de la prescription et l'administration d'immunoglobulines. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus. Les facteurs de risque liés aux événements thromboemboliques sont, entre autres : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, thrombophilie acquise ou héréditaire, périodes prolongées d'immobilisation, hypovolémie grave, maladies caractérisées par une augmentation de la viscosité sanguine ou par une hypercoagulation, utilisation d'œstrogènes, sondes veineuses centrales à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire (voir la sous-rubrique **Événements thromboemboliques**).

### **Généralités**

Dans de rares cas, l'administration d'une préparation d'immunoglobuline a provoqué un effondrement de la tension artérielle ainsi qu'un tableau clinique d'anaphylaxie, même lorsque le

patient n'avait pas de sensibilité connue aux préparations d'immunoglobulines. Il faut avoir de l'adrénaline sous la main pour le cas où une réaction anaphylactique aiguë surviendrait.

Une fois le flacon entamé, administrer le contenu sans tarder. Les flacons entamés doivent être jetés. Examiner chaque flacon avant l'emploi. Ne pas administrer si la solution est trouble ni si elle a gelé.

GAMUNEX® est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux pouvant causer des maladies, par exemple des virus et, en théorie, l'agent causant la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux, on effectue chez les donneurs de plasma des tests pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales et on procède à l'inactivation et/ou à l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il y a quand même un risque de transmission de maladies. Il se peut aussi que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Des signes et symptômes de certaines infections virales peuvent apparaître chez les personnes qui reçoivent du sang ou des dérivés plasmatiques.

Dans tous les cas, si le médecin croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par l'entremise du produit, lui ou un autre pourvoyeur de soins doit en informer Grifols Canada ltée. en composant le 1 866 482-5226. Avant de prescrire ou d'administrer le produit à un patient, le médecin doit lui parler des risques et des avantages qui y sont associés.

### **Événements thromboemboliques**

Des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'immunoglobulines, tous types confondus, et la survenue d'événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse.

Étant donné qu'une thrombose peut survenir en l'absence de facteurs de risque connus, il faut user de prudence lors de la prescription et de l'administration d'immunoglobulines. Le médicament doit être administré à la concentration la plus faible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Les patients doivent être bien hydratés avant l'administration.

On doit envisager d'effectuer une évaluation de la viscosité sanguine au début du traitement chez les patients exposés à un risque d'hyperviscosité, y compris ceux présentant des cryoglobulines, une chylomicronémie à jeun/un taux nettement élevé de triacylglycérols (triglycérides) ou une gammopathie monoclonale. Les signes et symptômes de thrombose et de viscosité sanguine devraient faire l'objet d'une surveillance chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

Les facteurs de risque liés aux événements indésirables thromboemboliques sont, entre autres : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, thrombophilie acquise ou héréditaire, périodes prolongées d'immobilisation, hypovolémie grave, maladies caractérisées par une augmentation de la viscosité sanguine ou par une hypercoagulation, utilisation d'oestrogènes, sondes veineuses centrales à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire.

## **Hématologique**

Les immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et entraîner *in vivo* le recouvrement des globules rouges d'immunoglobuline, ce qui cause un test de Coombs direct positif et, dans de rares cas, une hémolyse (23-25) (voir Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation). Une anémie hémolytique peut survenir après le traitement par une IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des globules rouges (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire). Les facteurs de risque d'anémie hémolytique comprennent le traitement par certains antibiotiques, le rejet d'un greffon rénal, les transfusions sanguines multiples ou incompatibles et les antécédents de certains troubles sanguins. Il faut rechercher les signes et symptômes cliniques d'hémolyse chez les patients qui reçoivent une IgIV (26) (voir Surveillance et épreuves de laboratoire).

## **Neurologique**

Une méningite à liquide clair a dans de rares cas été associée au traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse. La méningite à liquide clair survient généralement de quelques heures à deux jours après l'administration d'immunoglobuline humaine intraveineuse. Ses signes et symptômes comprennent maux de tête graves, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, mouvements oculaires douloureux, nausées et vomissements. La méningite à liquide clair peut être plus fréquente par suite de l'administration de doses élevées (2000 mg/kg) d'immunoglobuline humaine intraveineuse. À l'arrêt du traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse, la méningite à liquide clair a disparu en quelques jours sans laisser de séquelles (19-21).

## **Rénal**

On a signalé que les immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) étaient associées au dysfonctionnement rénal, à l'insuffisance rénale aiguë, à la néphrose osmotique et à la mort (22). Les patients qui ont une prédisposition à l'insuffisance rénale aiguë sont ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré, ou de diabète sucré, qui ont plus de 65 ans, qui présentent une hypovolémie, une septicémie ou une paraprotéinémie, ou qui prennent des médicaments connus pour causer des effets néphrotoxiques. Les immunoglobulines humaines intraveineuses doivent, surtout chez ces patients, être administrées à la concentration la plus faible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë ont été associés à plusieurs des immunoglobulines humaines intraveineuses homologuées, mais dans la grande majorité des cas, celles contenant du sucrose comme stabilisant étaient en cause. GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) ne contient pas de sucrose.

## **Respiratoire**

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel) ont été signalés chez des patients traités par une IgIV (27). Le TRALI est caractérisé par une détresse respiratoire grave, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une

fonction ventriculaire gauche normale et une fièvre et survient en général de 1 à 6 heures après la transfusion. Pour traiter le TRALI, il faut administrer de l'oxygène et assurer une assistance ventilatoire convenable.

Il faut rechercher les réactions pulmonaires indésirables chez les patients qui reçoivent une IgIV. En cas de présomption de TRALI, il faut effectuer des tests convenables pour déceler les anticorps anti-polynucléaires neutrophiles tant dans le médicament que dans le serum du patient (voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

## **Populations particulières**

### ***Femmes enceintes***

Aucune femme enceinte n'a reçu GAMUNEX® au cours des essais cliniques. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée sur GAMUNEX®. On ne sait pas s'il peut porter atteinte au foetus ou entraver la reproduction. GAMUNEX® ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

### ***Femmes qui allaient***

Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né.

### ***Enfants (1-18 ans)***

GAMUNEX® est indiqué chez les enfants pour le traitement de l'immunodéficience humorale primaire, du purpura thrombocytopénique idiopathique et de l'infection par le VIH. L'essai clinique évaluant l'administration de GAMUNEX® par voie sous-cutanée dans le traitement de l'immunodéficience primaire portait sur trois enfants (âgés de 13 à 15 ans). Les études concernant l'usage d'IgIV chez les enfants atteints du SGB fournissent peu de données et des données probantes de faible qualité.

### ***Personnes âgées (> 65 ans)***

Voir la sous-rubrique Rénal. L'essai clinique évaluant l'administration de GAMUNEX® par voie sous-cutanée dans le traitement de l'immunodéficience primaire portait sur quatre sujets âgés (de 65 à 68 ans).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Chez certains patients, l'administration de GAMUNEX® entraîne une élévation passagère des anticorps transmis passivement, ce qui peut fausser les résultats des examens sérologiques : par exemple, les tests de Coombs direct et le dépistage de l'anticorps anti-HBc peuvent être positifs en l'absence de transmission virale.

Une vérification périodique de la fonction rénale et de la diurèse est particulièrement importante quand on croit que le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru. Il faut évaluer la fonction

rénale, notamment en dosant l'azote uréique du sang (AUS)/la créatinine sérique, avant la perfusion initiale de GAMUNEX® et à intervalles convenables par la suite.

En cas de signes ou symptômes d'hémolyse après la perfusion de GAMUNEX®, il faut faire des tests convenables pour confirmer le diagnostic, tels que le dosage de la bilirubine sérique non conjuguée, le dosage de l'haptoglobine sérique, le test de Coombs direct et le dosage de la LDH sérique.

En cas de présomption de TRALI, il faut effectuer des tests convenables pour déceler les anticorps anti-polynucléaires neutrophiles tant dans le médicament que dans le sérum du patient.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Une élévation des taux de créatinine et d'azote uréique du sang a été observée un ou deux jours après la perfusion, surtout avec des immunoglobulines humaines stabilisées avec du sucre. Une progression vers une oligurie et une anurie exigeant une dialyse a été observée, bien que l'état de certains patients se soit amélioré spontanément à l'arrêt du traitement (28). GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) ne contient pas de sucre. La glycine, un acide aminé naturel, sert de stabilisant. Au cours des études menées à ce jour sur GAMUNEX®, il n'y a pas eu d'élévation de la créatinine ni de l'azote uréique du sang.

Les effets indésirables précédemment associés à l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse et intramusculaire n'ont pas tous été observés avec GAMUNEX®, mais on peut s'attendre à ce que les effets indésirables soient semblables à ceux signalés avec d'autres immunoglobulines. Les réactions possibles sont notamment anxiété, bouffées vasomotrices, respiration sifflante, crampes abdominales, myalgies, arthralgie, étourdissements et éruptions cutanées. De plus, de rares cas d'anémie hémolytique/d'hémolyse modérée ou grave ont été signalés chez des patients traités par des immunoglobulines humaines, dont GAMUNEX® (voir

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

De véritables réactions allergiques/anaphylactiques à GAMUNEX® peuvent se produire en présence d'antécédents documentés de réactions allergiques graves aux immunoglobulines intramusculaires; toutefois, l'administration prudente d'immunoglobuline intraveineuse permet de prévenir les effets indésirables dans certains cas (29). Il est très rare qu'une réaction anaphylactique survienne chez un patient n'ayant aucun antécédent de réaction allergique grave aux immunoglobulines intramusculaires ou intraveineuses.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours

des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

### **Immunodéficience primaire**

*Administration par voie intraveineuse* : Les effets indésirables ont été évalués au cours de trois essais cliniques avec répartition aléatoire menés auprès de plus de 200 patients présentant une immunodéficience primaire qui recevaient le médicament par voie intraveineuse. Au cours de deux essais, portant chacun sur 18 à 20 patients, les patients ont reçu GAMUNEX® ou une immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % traitée par solvant/détergent fabriquée antérieurement par la même compagnie (IgIV S/D à 10 %) à raison de trois perfusions de 100 à 600 mg/kg séparées d'un intervalle de trois ou quatre semaines, puis ont reçu trois perfusions de l'autre médicament. Au cours du troisième essai, mené à double insu, 172 patients ont été répartis au hasard pour recevoir GAMUNEX® ou IgIV S/D à 10 % à raison d'une perfusion de 100 à 600 mg/kg toutes les trois ou quatre semaines pendant neuf mois. L'analyse des résultats réunis des trois essais a révélé que la vitesse de perfusion (0,08 mL/kg/min) avait été réduite chez 11 des 210 patients traités (GAMUNEX® : 7; IgIV S/D à 10 % : 4) à 17 reprises. Dans la plupart des cas, la vitesse de perfusion avait surtout été réduite en raison d'une urticaire légère ou modérée, de démangeaisons, d'une douleur ou d'une réaction au point de perfusion, d'une anxiété ou de maux de tête. Il y a eu un cas de frissons graves. Aucune réaction anaphylactique ou anaphylactoïde n'a été observée.

Le [Tableau 2](#) donne les effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés ( $\geq 0,5 \%$ ), normalisés par patient et par perfusion, au cours de l'essai clinique de base.

**Tableau 2 – Effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés ( $\geq 0,5 \%$ ), normalisés par patient et par perfusion**

Effets indésirables liés au médicament	GAMUNEX® Nbre de perfusions : 825 n (%)	IgIV S/D à 10 % Nbre de perfusions : 865 n (%)
<b>Majoration de la toux</b>	14 (1,7 %)	11 (1,3 %)
<b>Maux de tête</b>	7 (0,8 %)	11 (1,3 %)
<b>Fièvre</b>	1 (0,1 %)	9 (1,0 %)
<b>Pharyngite</b>	7 (0,8 %)	9 (1,0 %)
<b>Nausées</b>	4 (0,5 %)	4 (0,5 %)
<b>Urticaire</b>	4 (0,5 %)	5 (0,6 %)

À divers moments après la perfusion de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %, des échantillons de sérum ont été prélevés pour s'assurer qu'aucun virus n'avait été transmis aux patients présentant une immunodéficience primaire. Les marqueurs viraux de l'hépatite C, de l'hépatite B, du VIH-1 et du parvovirus B19 ont été recherchés au moyen de tests des acides nucléiques (TAN, réaction en chaîne de la polymérase [PCR]) et d'examens sérologiques. Il n'y a eu aucun cas de transmission virale liée au traitement (30-32).

Dans les cas **d'infection par le VIH chez les enfants** et de **greffe de moelle osseuse allogénique**, on s'attend à ce que le traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % produise

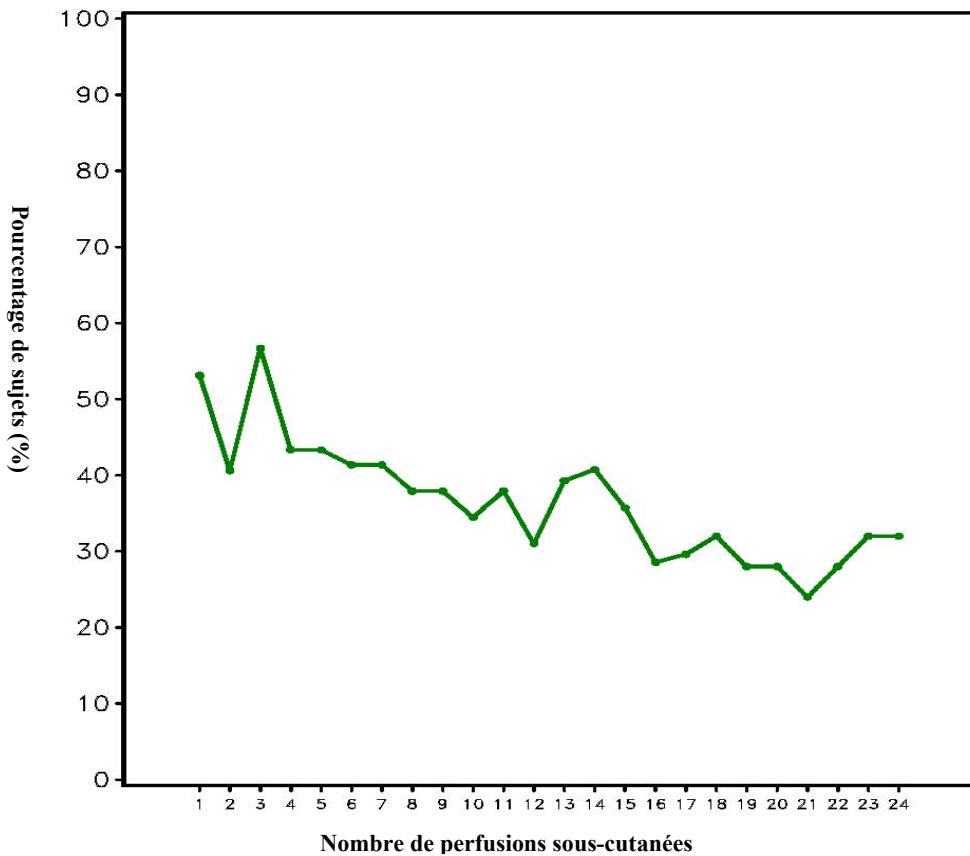
des réactions indésirables semblables à celles observées dans les cas **d'immunodéficience primaire**, car le mécanisme d'action et le schéma posologique sont semblables.

*Administration par voie sous-cutanée* : Les effets indésirables qui sont survenus au cours de l'étude 060001 (évaluant l'administration de GAMUNEX® par perfusion sous-cutanée) ont été divisés en deux types : 1) réactions locales au point de perfusion et 2) effets indésirables non liés au point de perfusion. Le Tableau 3 ci-dessous présente les effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés, normalisés en fonction de la perfusion, qui sont survenus dans  $\geq 0,5\%$  des perfusions, au cours de la phase d'administration par voie sous-cutanée de l'étude.

**Tableau 3 : Effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés, normalisés en fonction du patient et de la perfusion ( $\geq 0,5\%$ ), au cours de la phase d'administration par voie sous-cutanée (étude 060001)**

Effets indésirables liés au médicament ( $\geq 0,5\%$ des sujets)	Taux d'effets indésirables Nombre de perfusions : 725 n (%)
Réactions locales au point de perfusion	427 (58,9 %)
Effets indésirables non liés au point de perfusion	
Maux de tête	21 (2,9 %)
Arthralgie	4 (0,6 %)

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents au cours de l'administration de GAMUNEX® par voie sous-cutanée ont été les réactions au point de perfusion, comprenant principalement un érythème léger ou modéré, des douleurs et l'œdème. La majorité des réactions locales au point de perfusion ont disparu en l'espace de trois jours. Parmi ces réactions locales, 91,1 % étaient d'intensité légère, 6,8 %, d'intensité modérée et seulement 2,1 % étaient considérées comme graves. On n'a cependant observé aucune réaction locale grave au point de perfusion. Le nombre de sujets ayant signalé ces réactions locales au point de perfusion a considérablement diminué au fur et à mesure que ceux-ci recevaient des perfusions hebdomadaires dans le cadre d'un traitement prolongé (voir la figure ci-dessous).



**Figure : Pourcentages de sujets ayant signalé des réactions locales au point de perfusion après des perfusions répétées au cours de la phase d'administration par voie sous-cutanée (population évaluée sur le plan de l'innocuité)**

### ***Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)***

Les réactions indésirables ont été évaluées au cours de deux essais cliniques avec répartition aléatoire menés auprès de plus de 100 patients atteints de PTI aigu ou chronique.

Au cours de la première étude (avec répartition aléatoire et à double insu), 97 patients atteints de PTI ont été répartis au hasard pour recevoir une perfusion de 1000 mg/kg de GAMUNEX® ou une immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % traitée par solvant/détergent fabriquée antérieurement par la même compagnie (IgIV S/D à 10 %) deux jours de suite à une vitesse maximale de 0,08 mL/kg/min (dose totale de 2000 mg/kg).

Comme on s'y attendait, la fréquence des effets indésirables du traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % au cours de cet essai mené auprès de patients atteints de PTI a été plus élevée qu'au cours du traitement substitutif de l'immunodéficience primaire, mais a été dans les limites des valeurs obtenues jusqu'ici avec l'immunoglobuline humaine intraveineuse (33).

Il faut noter que la dose était de quatre à cinq fois plus élevée que pour l'immunodéficience primaire et que la dose totale a été administrée en deux jours consécutifs plutôt qu'en cinq jours consécutifs, ce qui accroît la fréquence des effets indésirables (9). Enfin, le protocole de l'étude ne permettait pas l'administration préalable de corticostéroïdes. Plus de 90 % des effets indésirables liés au médicament étaient légers ou modérés et passagers.

Le [Tableau 4](#) donne les effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés ( $\geq 2,0\%$ ).

**Tableau 4 – Effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés ( $\geq 2,0\%$ )**

	GAMUNEX® N <sup>bre</sup> de patients : 48 n (%)	IgIV S/D à 10 % N <sup>bre</sup> de patients : 49 n (%)
<b>Maux de tête</b>	24 (50 %)	24 (49 %)
Légers	25 %	18 %
Modérés	21 %	20 %
Graves	4 %	12 %
< Jour 3	46 %	49 %
> Jour 3	4 %	0 %
<b>Vomissements</b>	6 (13 %)	8 (16 %)
Légers	10 %	10 %
Modérés	2 %	6 %
Graves	0 %	0 %
< Jour 3	10 %	16 %
> Jour 3	2 %	0 %
<b>Fièvre</b>	5 (10 %)	5 (10 %)
<b>Nausées</b>	5 (10 %)	4 (8 %)
<b>Éruptions cutanées</b>	3 (6 %)	0 (0 %)
<b>Mal de dos</b>	3 (6 %)	2 (4 %)
<b>Asthenie</b>	2 (4 %)	3 (6 %)
<b>Arthralgie</b>	2 (4 %)	0 (0 %)
<b>Prurit</b>	2 (4 %)	0 (0 %)
<b>Étourdissements</b>	1 (2 %)	3 (6 %)
<b>Douleur au cou</b>	0 (0 %)	2 (4 %)

La vitesse de perfusion a été réduite chez seulement 4 des 97 patients traités (1 par GAMUNEX® et 3 par IgIV S/D à 10 %) à 4 reprises. Des maux de tête légers ou modérés, des nausées et une fièvre étaient les raisons invoquées. Il n'y a pas eu de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

À divers moments après la perfusion de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %, des échantillons de sérum ont été prélevés pour s'assurer qu'aucun virus n'avait été transmis aux patients présentant un PTI. Les marqueurs vitaux de l'hépatite C, de l'hépatite B, du VIH-1 et du parvovirus B19 ont été recherchés au moyen de tests des acides nucléiques (TAN), de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et d'examens sérologiques. Il n'y a eu aucun cas de transmission virale liée au traitement (34).

Au cours d'un deuxième essai visant à déterminer la tolérabilité de diverses vitesses de perfusion, 28 patients atteints de PTI chronique ont reçu trois perfusions de 1000 mg/kg de

GAMUNEX® pour le traitement des récidives. À chaque perfusion, on déterminait au hasard la vitesse de perfusion maximale (0,08, 0,11 ou 0,14 mL/kg/min, soit 8, 11 ou 14 mg/kg/min). Les trois vitesses de perfusion de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % devaient être utilisées chez tous les patients. L'administration préalable d'un corticostéroïde pour soulager une intolérance liée à la perfusion n'était pas permise. Sept patients n'ont pas terminé l'étude : un patient s'est retiré en raison d'un effet indésirable (urticaire) survenu à la vitesse de perfusion de 0,08 mL/kg/min, un patient s'est retiré parce qu'il refusait de se conformer au protocole de l'étude (utilisation d'un médicament concomitant interdit, soit la prednizone) et cinq patients se sont retirés parce qu'ils n'avaient plus besoin de recevoir un traitement.

Le nombre de patients chez qui au moins un effet indésirable est survenu aux vitesses de perfusion de 0,08, 0,11 et 0,14 mL/kg/min a été de 12 (46 %), 13 (59 %) et 11 (46 %), respectivement. L'effet indésirable le plus souvent signalé a été le mal de tête, qui a été plus fréquent aux vitesses de perfusion plus élevées (4 % à 0,08 mL/kg/min, 23 % à 0,11 mL/kg/min et 13 % à 0,14 mL/kg/min). Il faut noter que les maux de tête ont presque tous été légers, un seul ayant été grave à la vitesse de perfusion de 0,08 mL/kg/min. Autrement, les taux d'incidence des effets indésirables et des effets indésirables liés au médicament ont en général été semblables aux trois vitesses de perfusion. Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave lié au médicament. Aucune autre anomalie n'a été signalée pour ce qui est de l'innocuité, sauf une légère diminution de la fréquence cardiaque après le traitement, indépendamment de la vitesse de perfusion (35).

### ***Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)***

Dans le cadre de l'étude n° 100538, 113 sujets ont reçu GAMUNEX® et 95, le placebo. En raison des modalités du protocole de l'étude, l'exposition à GAMUNEX® était deux fois plus importante que l'exposition au placebo (1096 perfusions de GAMUNEX® par rapport à 575 pour le placebo). Afin de corriger cet écart entre les deux groupes, les effets indésirables ont été rapportés par perfusion (fréquence). La majorité de la dose d'attaque (2 g/kg) a été administrée en perfusion sur une période de 2 jours dans les groupes GAMUNEX® (90 [87 %] des 104 perfusions) et placebo (67 [83 %] des 81 perfusions). La majorité de la dose d'entretien (1 g/kg) a été administrée en perfusion sur une seule journée dans les groupes GAMUNEX® (698 [89 %] des 783 perfusions) et placebo (327 [91 %] des 359 perfusions). La durée moyenne des perfusions était de 2,7 heures dans les deux groupes de traitement.

Un seul sujet du groupe GAMUNEX® (2 %; urticaire) a abandonné le traitement en raison d'effets indésirables au cours de la période d'évaluation de l'efficacité, comparativement à un sujet du groupe placebo (2 %; accident vasculaire cérébral). Deux sujets (4 %) traités avec GAMUNEX® ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables (dyspnée, bronchopneumonie) lors de la phase de sauvetage, tandis qu'un sujet (3 %) ayant reçu le placebo a interrompu son traitement en raison d'un effet indésirable (thrombose veineuse) lors la période d'extension avec répartition aléatoire.

Le Tableau 5 regroupe les effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés ( $\geq 5\%$ ).

**Tableau 5 – Effets indésirables liés au médicament les plus souvent signalés durant toutes les périodes combinées de l'étude (innocuité)**

Terminologie utilisée dans MedDRA <sup>a</sup>	GAMUNEX®			Placebo		
	Nbre de sujets (n = 113) (%)	Nbre d'effets ind.	Densité de l'incidence <sup>b</sup>	Nbre de sujets (n = 95) (%)	Nbre d'effets ind.	Densité de l'incidence <sup>b</sup>
Effets indésirables liés au médicament	62 (55)	194	0,177	16 (17)	25	0,043
Maux de tête	31 (27)	44	0,040	6 (6)	7	0,012
Pyrexie	15 (13)	26	0,024	0	0	0
Hypertension	7 (6)	16	0,015	3 (3)	3	0,005
Symptômes pseudo-grippaux	5 (4)	13	0,012	0	0	0
Frissons	8 (7)	9	0,008	0	0	0
Prurit	6 (5)	8	0,007	1 (1)	1	0,002
Nausée	6 (5)	7	0,006	3 (3)	3	0,005
Asthénie	6 (5)	6	0,005	0	0	0

a Effets rapportés chez ≥ 5 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

b Nombre total d'effets indésirables liés au médicament, divisé par le nombre de perfusions reçues (1096 pour GAMUNEX® et 575 pour le placebo).

### ***Syndrome de Guillain-Barré (SGB)***

Les essais cliniques sur GAMUNEX® dans les cas de SGB ne fournissent que peu de renseignements. Cependant, on s'attend à ce que le traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % chez les patients atteints de SGB produise des réactions indésirables semblables à celles observées dans les cas de PIDC, car le mécanisme d'action est semblable dans ces conditions et la dose recommandée pour le SGB est la même que la dose d'attaque dans les cas de PIDC (2 g/kg).

### **Anomalies des épreuves sanguines et biologiques**

Chez certains des patients ayant participé au programme d'essais cliniques, l'administration de GAMUNEX® a produit une baisse passagère du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine, mais il n'y avait pas de signe d'hémolyse ni de répercussion clinique significative.

### **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**

Les réactions indésirables qui suivent ont été observées et signalées depuis la commercialisation de GAMUNEX®.

Effets indésirables très rares (< 0,01 %) : méningite à liquide clair; effets indésirables rares (< 0,1 %) : anémie hémolytique. Certains cas d'hémolyse/d'anémie hémolytique, surtout en présence d'une altération préexistante de la fonction rénale, étaient graves et ont exigé la transfusion de composants sanguins.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Les anticorps que contient GAMUNEX® peuvent entraver la réaction aux vaccins antiviraux vivants, comme les vaccins antimorbillieux, antiourlien et antirubéoleux. Par conséquent, ces vaccins ne peuvent être administrés qu'environ six mois après le traitement par GAMUNEX®.

Ne pas diluer dans les solutions salées. GAMUNEX® peut au besoin être dilué dans une solution aqueuse de dextrose à 5 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Administration).

On recommande d'administrer GAMUNEX® seul, par une tubulure distincte, sans le mélanger aux autres liquides ou médicaments que le patient peut recevoir par voie intraveineuse. GAMUNEX® ne doit pas être mélangé à d'autres préparations d'immunoglobulines humaines intraveineuses.

La tubulure peut être rincée avant et après l'administration de GAMUNEX® à l'aide d'une solution aqueuse de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %.

L'administration concomitante de GAMUNEX® et de l'héparine par l'entremise d'un dispositif d'injection monolumière doit être évitée en raison des incompatibilités observées entre l'héparine et les produits d'immunoglobuline intraveineux (y compris GAMUNEX®). Le dispositif d'injection intermittente qui a servi à administrer GAMUNEX® doit être rincé avec une solution aqueuse de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % et non avec de l'héparine.

L'interaction et la compatibilité avec d'autres médicaments n'ont pas été évaluées.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les tests de Coombs directs, qui sont effectués dans certains centres pour assurer la sécurité des patients avant une transfusion de globules rouges, peuvent donner un résultat positif après le traitement par GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %), peut-être parce que GAMUNEX® peut contenir de faibles taux d'anticorps dirigés contre les groupes sanguins A et B, principalement de la classe des IgG4. Cependant, au cours des essais cliniques, aucun signe d'hémolyse ni d'effet clinique significatif n'a été associé aux tests de Coombs directs positifs (30-32,34,35).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

Les recherches cliniques indiquent que l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % est bien tolérée et moins susceptible de produire des effets secondaires à la vitesse de perfusion recommandée. Si des effets secondaires surviennent, la vitesse peut être réduite ou la perfusion interrompue jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. La perfusion peut alors être reprise à une vitesse qui n'indispose pas le patient.

Une vérification périodique de la fonction rénale et de la diurèse est particulièrement importante quand on croit que le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru. Il faut évaluer la fonction rénale, notamment en dosant l'azote uréique du sang (AUS)/la créatinine sérique, avant la perfusion initiale de GAMUNEX® et à intervalles convenables par la suite. En cas de détérioration de la fonction rénale, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Quand on croit qu'un dysfonctionnement rénal risque de survenir, il peut être prudent de réduire la vitesse de perfusion de GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) à moins de 8 mg/kg/min (0,08 mL/kg/min). Aucune donnée prospective ne permet actuellement de déterminer quelles sont les doses, concentration et vitesse de perfusion maximales qui ne posent aucun danger quand le risque d'insuffisance rénale aiguë est accru. Faute de données prospectives, les doses recommandées ne doivent pas être dépassées et le médicament doit être administré à la concentration la plus faible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible. On préconise une réduction de la dose, de la concentration et/ou de la vitesse de perfusion chez les patients exposés à l'insuffisance rénale aiguë afin de réduire le risque (36).

Il faut s'assurer que le patient ne présente pas d'hypovolémie avant d'amorcer la perfusion de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %.

### **Administration par voie intraveineuse :**

#### ***Immunodéficience primaire***

Des doses de GAMUNEX® de 100 à 600 mg/kg (1 à 6 mL/kg toutes les 3 ou 4 semaines) peuvent être administrées pour prévenir les infections. La posologie doit être individualisée en tenant compte de l'intervalle entre les perfusions (3 ou 4 semaines, p. ex.) et de la dose de GAMUNEX® (de 100 à 600 mg/kg). Il faut faire en sorte que les taux sériques minimum d'IgG (avant la perfusion suivante) soient d'au moins 5 g/L (6).

#### ***Purpura thrombocytopénique idiopathique***

Une dose totale de 2000 mg/kg de GAMUNEX® peut être administrée. Cette dose peut être partagée en deux perfusions de 1000 mg/kg (10 mL/kg) administrées deux jours de suite ou en cinq perfusions de 400 mg/kg (4 mL/kg) administrées cinq jours de suite. Si une augmentation suffisante du nombre de plaquettes est obtenue 24 heures après l'administration de la première

des deux perfusions de 1000 mg/kg (10 mL/kg), il n'est pas nécessaire d'administrer la deuxième perfusion de 1000 mg par kg de poids corporel.

Ce schéma posologique élevé (une ou deux doses de 1000 mg/kg) n'est pas recommandé quand le volume liquidien est élevé ou inquiétant.

### ***Greffé de moelle osseuse allogénique***

On recommande d'administrer GAMUNEX® à raison de 500 mg/kg (5 mL/kg) 7 et 2 jours avant la greffe (ou au moment où débute le conditionnement en vue de la greffe), puis une fois la semaine jusqu'à 90 jours après la greffe. GAMUNEX® peut être administré seul par le tube de Hickman pendant qu'il est en place, puis dans une veine périphérique par la suite.

### ***Infection par le VIH chez les enfants***

GAMUNEX® doit être administré à raison de 400 mg par kg de poids corporel (4 mL/kg) tous les 28 jours.

### ***Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)***

Le traitement par GAMUNEX® peut être instauré à raison d'une dose totale de 2 grammes par kg (20 mL/kg). Cette dose peut être divisée et administrée sur une période de deux à quatre jours consécutifs. GAMUNEX® peut également être administré comme traitement d'entretien à raison d'une perfusion de 1 g/kg (10 mL/kg) sur une période d'une journée ou de deux perfusions de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administrées deux jours de suite toutes les trois semaines.

### **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)**

Il existe peu de renseignements sur la posologie et la durée d'utilisation de GAMUNEX® dans les cas de SGB. Selon une analyse systématique des IgIV (48), GAMUNEX® peut être administré à raison d'une dose totale de 2 g/kg (20 mL/kg) divisée sur une période de deux à cinq jours consécutifs.

### **Administration par voie sous-cutanée :**

***Immunodéficience primaire*** : GAMUNEX® peut être administré par perfusion sous-cutanée comme traitement de substitution de l'immunodéficience primaire. La dose initiale hebdomadaire de GAMUNEX® administrée par voie sous-cutanée peut être calculée en multipliant la dose intraveineuse administrée antérieurement par 1,37, puis en divisant cette dose en doses hebdomadaires en se fondant sur l'intervalle du traitement antérieur par l'IgIV (immunoglobuline humaine intraveineuse); par exemple, si l'IgIV était administrée toutes les trois semaines, on doit diviser la dose par 3. Cette dose de GAMUNEX® fournit au patient une exposition systémique à l'IgG (ASC) comparable à celle de son traitement antérieur par l'IgIV.

**Immunodéficiences secondaires :** GAMUNEX® peut également être administré par voie sous-cutanée dans le traitement des immunodéficiences secondaires. L'approbation de cette indication est fondée sur les données recueillies chez des patients atteints d'immunodéficience primaire, ainsi que sur les similarités sur le plan mécanique entre l'immunodéficience primaire et les immunodéficiences secondaires. Le cas échéant, la dose initiale hebdomadaire de GAMUNEX® administrée par voie sous-cutanée peut être calculée en multipliant la dose intraveineuse administrée antérieurement par 1,37, puis en divisant cette dose en doses hebdomadaires selon l'intervalle du traitement antérieur par l'IgIV; par exemple, si l'IgIV était administrée toutes les trois semaines, on doit diviser la dose par 3. Cette dose de GAMUNEX® fournit au patient une exposition systémique à l'IgG (ASC) comparable à celle de son traitement antérieur par l'IgIV.

## **Administration**

**Généralités :** Avant d'utiliser la solution, on doit la laisser atteindre la température ambiante. Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, la solution GAMUNEX® doit être inspectée visuellement avant son administration afin d'y déceler un changement de couleur ou la présence de particules. NE PAS AGITER LE FLACON. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou contient des particules. Vérifier la date de péremption du produit indiquée sur le flacon et ne pas l'utiliser après la date de péremption.

**Administre par voie intraveineuse seulement.** Il est recommandé que GAMUNEX® administré par voie intraveineuse soit d'abord perfusé à une vitesse de 0,01 à 0,02 mL par kg de poids corporel par minute (1 à 2 mg/kg par minute) pendant 30 minutes. Si cette vitesse est bien tolérée, elle peut être augmentée graduellement jusqu'à un maximum de 0,14 mL par kg de poids corporel par minute (14 mg/kg par minute). Si des effets secondaires surviennent, la vitesse peut être réduite ou la perfusion interrompue jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. La perfusion peut alors être reprise à une vitesse qui n'indispose pas le patient.

Au cours d'un essai clinique mené auprès de 28 adultes atteints de PTI chronique recevant GAMUNEX® à raison de 1000 mg/kg pour le traitement des récidives, la vitesse de perfusion a pu être portée sans danger à 0,14 mL/kg par minute (14 mg/kg par minute) (28). La prudence s'impose lorsqu'on administre pour la première fois la perfusion à une vitesse supérieure à 0,08 mL/kg par minute (8 mg/kg par minute).

**Administre par voie sous-cutanée :** Les doses destinées aux indications particulières sont mentionnées ci-dessus, mais, en général, il est recommandé que GAMUNEX® administré par voie sous-cutanée soit perfusé seul à une vitesse de 20 mL/h par point de perfusion. Dans l'étude clinique 060001, le volume moyen administré par point de perfusion était de 34 mL (de 17 à 69 mL) et la majorité des perfusions étaient administrées à une vitesse de 20 mL/h par point de perfusion. Il était possible d'administrer simultanément des perfusions en plusieurs points grâce à l'utilisation d'une tubulure d'administration et d'une tubulure de raccordement en Y. La plupart des administrations (95,9 %) comportaient au moins quatre points de perfusion situés le plus couramment sur l'abdomen et les cuisses.

1. Utiliser une technique aseptique pour préparer et administrer GAMUNEX® pour injection.

2. Retirer le capuchon protecteur du flacon afin d'exposer la portion centrale du bouchon de caoutchouc.
3. Essuyer le bouchon de caoutchouc avec de l'alcool et laisser sécher.
4. À l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, avant d'extraire GAMUNEX®, injecter d'abord un certain volume d'air dans le flacon qui équivaut à la quantité de GAMUNEX® qui doit être extraite. Puis aspirer le volume souhaité de GAMUNEX®. Si l'utilisation de plusieurs flacons s'avère nécessaire pour obtenir la dose souhaitée, répéter cette étape (Figure 1).
5. Dans le cas de l'utilisation d'une pompe, suivre le mode d'emploi du fabricant concernant le remplissage du réservoir de la pompe et la préparation de la pompe, de la tubulure d'administration et de la tubulure de raccordement en Y, au besoin. Il faut amorcer la tubulure d'administration et s'assurer qu'il n'y a plus d'air dans la tubulure ni dans l'aiguille en les remplissant avec la solution GAMUNEX®.
6. Choisir le nombre et l'endroit des points d'injection (Figure 2).
7. Nettoyer le ou les points d'injection avec une solution antiseptique en faisant des mouvements circulaires, à partir du centre vers l'extérieur. Les points de perfusion doivent être propres, secs et espacés d'au moins 5 cm (2 po) (Figure 3).
8. Pincer la peau entre deux doigts et introduire l'aiguille dans les tissus sous-cutanés (Figure 4).
9. Répéter les étapes d'amorçage et d'insertion de l'aiguille en utilisant une nouvelle aiguille et une nouvelle tubulure d'administration, et en choisissant un nouveau point de perfusion. Bien fixer l'aiguille pour la maintenir en place en appliquant sur le point de perfusion une gaze stérile ou un pansement transparent (Figure 5).
10. Dans le cas où plusieurs points d'injection sont utilisés de façon simultanée, utiliser une tubulure de raccordement en Y et bien la fixer à la tubulure d'administration.
11. Si une pompe est utilisée, perfuser GAMUNEX® en suivant le mode d'emploi de la pompe fourni par le fabricant (Figure 6).

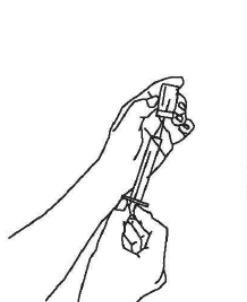


Figure 1

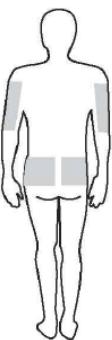


Figure 2

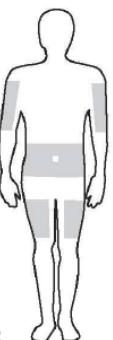


Figure 3

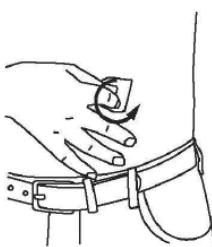


Figure 4

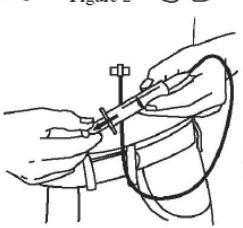


Figure 5

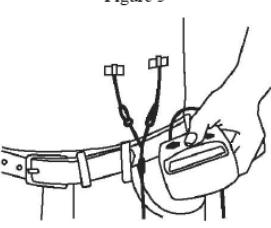


Figure 6

Il ne faut employer qu'une aiguille de calibre 18 pour perforez le bouchon des flacons de 10 mL. Les aiguilles de calibre 16 et les embouts de transfert (*dispensing pins*) ne doivent être employés que pour perforez le bouchon des flacons de 20 mL et plus. L'aiguille ou l'embout de transfert doit être introduit à l'intérieur de l'anneau en relief sur le bouchon, à angle droit par rapport au bouchon.

Le contenu de plusieurs flacons peut être mélangé de façon aseptique dans une poche pour perfusion stérile. Le cas échéant, le médicament doit être administré dans les huit heures suivant le mélange.

Ne pas diluer dans les solutions salées. GAMUNEX® peut au besoin être dilué dans une solution aqueuse de dextrose à 5 %. On recommande d'administrer GAMUNEX® seul, par une tubulure distincte, sans le mélanger aux autres liquides ou médicaments que le patient peut recevoir par voie intraveineuse. GAMUNEX® ne doit pas être mélangé à d'autres préparations d'immunoglobulines humaines intraveineuses.

Des facteurs indépendants de la volonté du fabricant peuvent réduire l'efficacité de ce produit ou même entraîner un effet délétère après son utilisation. Ces facteurs comprennent un rangement ou une manutention non appropriés du produit après livraison, le diagnostic, la posologie, le mode d'administration et les différences biologiques entre les patients. Étant donné ces facteurs, il est important de se conformer exactement aux directives concernant le rangement et l'administration.

## SURDOSAGE

Le surdosage peut entraîner une surcharge liquidienne et une hyperviscosité, surtout chez les personnes âgées et les patients dont la fonction rénale est altérée.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mécanisme d'action**

#### *Immunodéficience primaire*

L'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % contient une large gamme d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants dirigés contre des bactéries, des virus ou leurs toxines, qui se sont révélés efficaces pour prévenir ou atténuer des infections mortelles dans des modèles animaux. On a démontré que l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % était efficace pour prévenir les infections chez des patients présentant une immunodéficience primaire. Des essais pharmacocinétiques avec répartition aléatoire ont établi la bioéquivalence de GAMUNEX® et d'une immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % traitée par solvant/détergent fabriquée antérieurement par la même compagnie (voir la rubrique [ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### *Purpura thrombocytopénique idiopathique*

Le mécanisme d'action de fortes doses d'immunoglobulines dans le traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) n'a pas été entièrement élucidé. On pense que le mécanisme d'action pourrait mettre en cause le blocage des phagocytes par les récepteurs Fc ainsi que la régulation négative des lymphocytes B auto-réactifs par des anticorps anti-idiotypes fournis par l'immunoglobuline humaine (9-14).

#### *Greffé de moelle osseuse allogénique*

Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % protège les patients immunodéprimés ayant reçu une greffe de moelle osseuse allogénique contre les infections bactériennes graves est semblable à celui observé en présence d'une immunodéficience primaire (15). Le mécanisme immunomodulateur par lequel l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % inhibe la réaction aiguë du greffon contre l'hôte chez les patients ayant des cellules immunitaires faisant intervenir les fonctions des Fab et Fc des molécules d'immunoglobulines est semblable au mécanisme d'action chez les patients présentant un PTI (10,11,14,16,37).

#### *Infection par le VIH chez les enfants*

Les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en particulier lorsque l'infection a été contractée par transmission verticale, sont prédisposés aux infections bactériennes graves récidivantes. Les infections observées chez ces enfants sont du type de celles qui surviennent chez les enfants présentant une hypogammaglobulinémie primaire. On a montré que la perfusion d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants est efficace chez les enfants infectés par le VIH. Le mécanisme de l'action anti-infectieuse de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % chez les enfants infectés par le VIH est comparable à celui observé en présence d'une immunodéficience primaire.

## **Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et syndrome de Guillain-Barré (SGB)**

Le mécanisme d'action de GAMUNEX® dans le traitement de la PIDC et du SGB n'a pas été entièrement élucidé. Les immunoglobulines ont des effets multiples qui agissent souvent de concert les uns avec les autres. Les principaux mécanismes d'action qui semblent concourir à l'efficacité de GAMUNEX® dans les troubles neuromusculaires auto-immuns comprennent les effets sur les autoanticorps, l'inhibition de la fixation du complément et la prévention de la formation du complexe d'attaque membranaire, la modulation ou le blocage des récepteurs Fc des macrophages et la suppression des cytokines pathogènes et d'autres molécules immunomodulatrices (46).

### **Pharmacodynamique**

GAMUNEX® est un agent pour l'immunisation passive qui, en remplaçant les IgG chez les patients immunodéprimés, prévient et traite les infections. GAMUNEX® augmente aussi le nombre de plaquettes chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique.

### **Pharmacocinétique**

#### ***Voie intraveineuse :***

Au cours d'un essai clinique avec répartition aléatoire mené auprès de patients présentant une immunodéficience primaire, on a constaté que l'ASC et la C<sub>max</sub> (paramètres pharmacocinétiques) de GAMUNEX® administré par voie intraveineuse étaient respectivement de 6746 mg\*h/mL et 19 mg\*h/mL.

**Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de GAMUNEX® administré par voie intraveineuse en présence d'immunodéficience primaire**

	C <sub>max</sub> (mg/mL)	t <sub>½</sub> (jours)	ASC <sub>0-t<sub>n</sub></sub> , partielle (mg*h/mL)
Étude 100152	19,04	35,74	6746,48

#### ***Absorption***

La courbe du taux d'IgG en fonction du temps a une allure biphasique.

#### ***Distribution***

La phase de distribution d'environ 5 jours est caractérisée par une chute des taux sériques d'IgG à environ 65 à 75 % des taux maximum obtenus immédiatement après la perfusion.

#### ***Élimination***

La phase d'élimination a une demi-vie d'environ 35 jours (30,31).

### ***Voie sous-cutanée :***

La C<sub>max</sub> de GAMUNEX® administré par voie sous-cutanée a été déterminée dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire auquel ont participé des patients atteints d'immunodéficience primaire recevant des doses équivalant à 137 % la dose intraveineuse antérieure; la C<sub>max</sub> mesurée était d'environ 12 mg/mL. L'ASC moyenne pour les perfusions sous-cutanées hebdomadaires était de 1947 mg\*h/mL. Lorsque cette valeur a été ajustée pour refléter les schémas posologiques intraveineux antérieurs de trois ou de quatre semaines de ces sujets, l'ASC calculée était de 6858 mg\*h/mL.

**Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de GAMUNEX® dans les cas d'immunodéficience primaire (étude 060001)**

Voie d'administration	C <sub>max</sub> (mg/mL)	ASC <sub>0-t,IV</sub> (mg*h/mL)	ASC <sub>0-t,SC</sub> (mg*h/mL)	ASC <sub>0-t,SC<sup>a</sup></sub> ajustée (mg*h/mL)
Intraveineuse	21,2	7640	s.o.	s.o.
Sous-cutanée	12,2	s.o.	1947	6858

s.o. : sans objet.

<sup>a</sup> ASC<sub>0-t,SC</sub> ajustée : D'après la valeur ajustée de l'aire sous la courbe des concentrations à l'état d'équilibre en fonction du temps après administration par voie sous-cutanée, fondée sur le schéma posologique i.v., d'après le calcul de l'ASC<sub>0-t,SC</sub> multipliée par 3 ou 4 selon que les sujets suivaient un schéma posologique i.v. toutes les trois semaines ou toutes les quatre semaines, respectivement.

### **Populations et affections particulières**

Aucune étude particulière n'a été menée pour déterminer les effets du sexe, de la race, de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale sur le traitement.

### **RANGEMENT ET STABILITÉ**

GAMUNEX® peut être conservé à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) pendant 36 mois. Il peut aussi être conservé à une température de 25 °C (77 °F) ou moins pendant une période allant jusqu'à 6 mois au cours de la durée de conservation de 36 mois, après quoi le produit doit être utilisé immédiatement ou jeté. Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %), qui est obtenu par un procédé de chromatographie breveté, est une solution stérile d'immunoglobuline humaine prête à l'emploi destinée à l'administration intraveineuse. GAMUNEX® contient 9 à 11 % de protéine dans 0,16 à 0,24 M de glycine. Pas moins de 98 % des protéines possèdent la mobilité électrophorétique de la gammaglobuline. GAMUNEX® contient typiquement de faibles taux d'IgA (moyenne de 0,046 g/L) et des traces d'IgM. La distribution des sous-classes d'IgG est

similaire à celle du sérum normal. Le pouvoir tampon est de 35 mEq/L de solution et l'osmolalité, de 258 milliosmoles par kilogramme de solvant, ce qui est près de l'osmolalité physiologique (285-295 mOsm/kg). GAMUNEX® ne contient pas d'agent de conservation.

Le [Tableau 8](#) donne le format des flacons de GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %).

**Tableau 8 – Format des flacons de GAMUNEX®**

Format	Protéine (g)
25 mL	2,5
50 mL	5,0
100 mL	10,0
200 mL	20,0
400 mL	40,0

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

**Marque nominative :** GAMUNEX®  
**Dénomination commune :** Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %

#### Caractéristiques

GAMUNEX® est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain par un procédé associant fractionnement à l'éthanol froid, précipitation en présence de caprylate, filtration et chromatographie par échange d'anions. Une partie du fractionnement peut avoir été effectuée sous licence par un autre fabricant. Deux étapes du fractionnement à l'éthanol de la méthode classique de Cohn-Oncley ont été remplacées par deux chromatographies par échange d'anions consécutives. Les IgG ne sont pas chauffées ni soumises aux étapes de modification chimique ou enzymatique. Les fonctions Fc et Fab des molécules d'IgG sont conservées, mais n'activent pas le complément ou la prékallicréine de façon aspécifique. La protéine est stabilisée pendant le procédé en ajustant le pH de la solution à entre 4,0 et 4,5. L'isotonicité est obtenue par addition de glycine. GAMUNEX® est ensuite mis en incubation dans son contenant final (au faible pH de 4,0 à 4,3) pendant au moins 14 jours à une température de 23 à 27 °C. Le produit est destiné à l'administration intraveineuse.

La glycine (acide aminoacétique) est un acide aminé non indispensable qui est normalement présent dans l'organisme. La glycine est un ingrédient important des solutions d'acides aminés utilisées pour l'alimentation intraveineuse (38). Des effets toxiques ont été associés à la glycine (39), mais les doses et vitesses de perfusion étaient trois ou quatre fois plus grandes que celles recommandées pour GAMUNEX®. Une autre étude a montré que des bols intraveineux de glycine de 0,44 g/kg n'étaient associés à aucun effet indésirable grave (40). Une dose de GAMUNEX® de 1000 mg/kg, habituellement perfusée en deux à trois heures, correspond à une concentration de glycine de 0,15 g/kg. La glycine (0,2 M) est utilisée en toute innocuité comme stabilisant dans d'autres préparations d'immunoglobulines humaines intraveineuses à 10 % vendu par le même fabricant depuis 1992.

Le pouvoir tampon de GAMUNEX® est de 35,0 mEq/L (0,35 mEq/g de protéine). Une dose de 1000 mg par kg de poids corporel représente donc une charge en acide de 0,35 mEq par kg de poids corporel. Le pouvoir tampon total du sang entier chez un sujet normal est de 45 à 50 mEq par litre de sang, ou 3,6 mEq par kg de poids corporel (41). Donc, la charge en acide d'une dose de 1000 mg/kg de GAMUNEX® serait neutralisée par le seul pouvoir tampon du sang entier, même si la dose était administrée d'un trait.

Quand les mécanismes de compensation acido-basiques sont limités ou altérés, ou quand le volume liquidiens est déjà élevé (pendant la grossesse, p. ex.), il faut songer à l'effet de la charge additionnelle d'acide et/ou de protéine qui peut se produire.

### **Inactivation/élimination des virus**

L'inactivation et/ou l'élimination de virus avec et sans enveloppe pendant le procédé de fabrication a été validée par des études de laboratoire réalisées sur un modèle à échelle réduite du procédé après l'ajout des virus indiqués dans le [Tableau 9](#).

**Tableau 9 – Virus employés pour la validation de l'inactivation/l'élimination de virus**

<b>Virus ajoutés</b>	<b>Comme modèle de :</b>
Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)	VIH-1 et VIH-2
Virus de la diarrhée virale des bovins (VDVB)	Virus de l'hépatite C
Virus de la pseudorage (VPR)	Virus de l'hépatite B et virus de l'herpès
Réovirus de type 3 (REO)	Virus sans enveloppe
Virus de l'hépatite A (VHA)	Virus sans enveloppe
Parvovirus porcin (PVP)	Parvovirus B19

Les étapes suivantes du procédé contribuent à l'inactivation et/ou l'élimination des virus : précipitation en présence de caprylate et filtration en profondeur, incubation en présence de caprylate, chromatographie sur colonne, nanofiltration et incubation à faible pH dans le contenant final. Le [Tableau 10](#) indique l'effet de ces différentes étapes sur les virus. Plusieurs étapes d'élimination des virus ont été évaluées individuellement et conjointement pour déterminer celles qui sont mécanistiquement distinctes. La réduction globale de la charge virale n'a été calculée qu'à partir des étapes mécanistiquement indépendantes et véritablement additives. En outre, on a vérifié que chaque étape produisait une réduction robuste de la charge virale sur l'ensemble de la production pour les paramètres opérationnels clés.

**Tableau 10 – Effets des étapes d'inactivation/d'élimination des virus**

Étape du procédé	Virus à enveloppe	Virus sans enveloppe
Précipitation en présence de caprylate et filtration en profondeur du MIC 1	Élimination robuste du VDVB; pas d'affirmation pour les autres virus à enveloppe <sup>a</sup>	Élimination robuste
Incubation en présence de caprylate	Étape spécifique; inactivation robuste <sup>b</sup>	Sans effet
Filtration en profondeur du MIC 2	Pas d'affirmation <sup>c</sup>	Pas d'affirmation <sup>d</sup>
Chromatographie sur colonne	Élimination robuste <sup>b</sup>	Élimination robuste <sup>b</sup>
Nanofiltration	Étape spécifique; élimination robuste <sup>b</sup>	Étape spécifique; élimination robuste
Incubation à faible pH dans le contenant final	Étape spécifique; inactivation robuste <sup>b</sup>	Sans effet

- a Bien que tous les virus soient probablement éliminés à cette étape, le VDVB est le seul virus à enveloppe dont nous professons l'élimination. La présence de caprylate empêche la détection d'autres virus à enveloppe moins résistants et, par conséquent, l'évaluation de leur élimination.
- b Ces étapes répondent aux critères de l'élimination efficace, c'est-à-dire que l'élimination est de l'ordre d'au moins 4 logarithmes et/ou que la concentration du virus qui a été ajouté est en dessous du seuil de détection.
- c La présence de caprylate à cette étape du procédé empêche la détection de virus à enveloppe et, par conséquent, l'évaluation de leur élimination.
- d Il y a un certain chevauchement mécaniste entre la filtration en profondeur du MIC 2 et d'autres étapes. Par conséquent, cette étape a été exclue des calculs de réduction globale de la charge virale.

Les données issues des études sur l'ajout de prions ont montré que le procédé de fabrication de GAMUNEX® pouvait éliminer les prions dans des modèles animaux (42,43).

## ESSAIS CLINIQUES

### Immunodéficience primaire

#### *Données démographiques et plan de l'essai*

L'efficacité de GAMUNEX® chez des patients présentant une immunodéficience primaire a été examinée au cours d'une étude de base à double insu et contrôlée par substance active menée en Amérique du Nord (étude n° 100175). Le [Tableau 11](#) présente un aperçu du plan de l'essai.

**Tableau 11 – Résumé du plan de l'essai clinique sur le déficit immunitaire primaire**

Numéro de l'essai (Plan de l'essai)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement (Nombre de patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée)	Sexe	Âge moyen (années)
Étude n° 100175 (répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles, contrôle par substance active, multicentrique)	Proportion des patients ayant eu au moins une infection sinopulmonaire confirmée	GAMUNEX®, 10 % 100-600 mg/kg/perfusion par voie intraveineuse toutes les 3 à 4 semaines pendant 9 mois (n = 73)	Femmes : 30 % Hommes : 70 %	35,1 (1-75)
		GAMIMUNE® N, 10 % S/D 100-600 mg/kg/perfusion par voie intraveineuse, environ 10 perfusions pendant 9 mois (n = 73)	Femmes : 41 % Hommes : 59 %	29,5 (2-71)

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient semblables chez les patients des deux groupes traités. Les sujets des deux groupes traités étaient principalement de race blanche. La taille et le poids moyens étaient très semblables dans les deux groupes. Le pourcentage des patients de chaque groupe qui avaient déjà présenté une bronchiectasie était semblable (21 % dans le groupe traité par GAMUNEX® et 22 % dans le groupe traité par GAMIMUNE® N, 10%). Dans les deux groupes, la majorité des patients (63 et 68 %) avaient déjà été exposés à GAMIMUNE® N, 10%.

#### *Résultats de l'essai*

GAMUNEX® a été au moins aussi efficace que GAMIMUNE® N, 10 % pour prévenir les infections pendant une période de traitement de neuf mois (voir [Tableau 12](#)). Le taux annuel des infections confirmées a été de 0,18 et le taux de toutes les infections confondues, de 2,76 dans le groupe traité par GAMUNEX®, par rapport à 0,43 ( $p = 0,023$ ) et 3,26 ( $p = 0,287$ ), respectivement, dans le groupe témoin.

**Tableau 12 – Efficacité de GAMUNEX® pour la prévention des infections chez les patients présentant un déficit immunitaire primaire**

Type d'infection	GAMUNEX® (n = 73)	GAMIMUNE® N, 10 % (n = 73)
Infections confirmées	9 (12 %)	17 (23 %)
Sinusite aiguë	4 (5 %)	10 (14 %)
Exacerbation d'une sinusite chronique	5 (7 %)	6 (8 %)
Pneumonie	0 (0 %)	2 (3 %)
Toutes infections confondues	56 (77 %)	56 (77 %)

Le taux des infections confirmées a été de 0,123 chez les patients traités par GAMUNEX® et de 0,233 chez ceux traités par GAMIMUNE® N, 10 % (différence moyenne de -0,117, IC de 90 % : de -0,220 à -0,015). Le taux de toutes les infections confondues a été de 0,767 pour les deux traitements (différence moyenne de -0,005, IC de 90 % : de -0,123 à 0,113).

Le Tableau 13 donne le rapport entre les infections confirmées et les taux sériques minimum d'IgG chez les patients (n = 73) traités pendant neuf mois par GAMUNEX® au cours de cet essai clinique.

**Tableau 13 – Rapport entre les infections confirmées et les taux sériques d'IgG**

Taux sériques moyens d'IgG [g/L] avant la perfusion suivante de GAMUNEX® (taux minimum)	Nombre de patients présentant une infection confirmée	Nombre de patients présentant une infection quelconque
≤ 7	3/22 (14 %)	19/22 (86 %)
> 7 et ≤ 9	5/33 (15 %)	24/33 (73 %)
> 9	1/18 (6 %)	13/18 (73 %)

Le taux annuel des infections confirmées a été de 0,18 dans le groupe traité par GAMUNEX® et de 0,43 dans le groupe traité par GAMIMUNE® N, 10 % (p = 0,023). Les taux de toutes les infections confondues ont respectivement été de 2,76 et 3,26 (p = 0,287) (32).

### **Immunodéficience primaire – administration par voie sous-cutanée**

#### ***Données démographiques et plan de l'essai***

Lors de l'étude 060001, on a évalué la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité de GAMUNEX® administré par voie sous-cutanée chez des sujets atteints d'immunodéficience primaire, dans le cadre d'un essai ouvert, croisé et en une seule séquence. L'étude visait à déterminer la dose de GAMUNEX® administrée hebdomadairement par voie sous-cutanée, qui entraîne une ASC des taux plasmatiques totaux d'IgG à l'état d'équilibre, et qui est non inférieure à la dose de GAMUNEX® administrée par voie intraveineuse (i.v.) à intervalles réguliers.

Les sujets devaient recevoir GAMUNEX® à raison de 200 à 600 mg/kg, par voie i.v., toutes les trois ou quatre semaines, pendant au moins trois mois; ils étaient alors dans la phase d'administration i.v. de l'étude. Après avoir établi le profil pharmacocinétique de la dose i.v., les sujets sont passés aux perfusions sous-cutanées hebdomadaires (s.-c.). La dose s.-c.

hebdomadaire était déterminée en multipliant la dose i.v. totale par 1,37 et en divisant la nouvelle dose totale résultante par 3 ou 4, selon l'intervalle i.v. utilisé antérieurement.

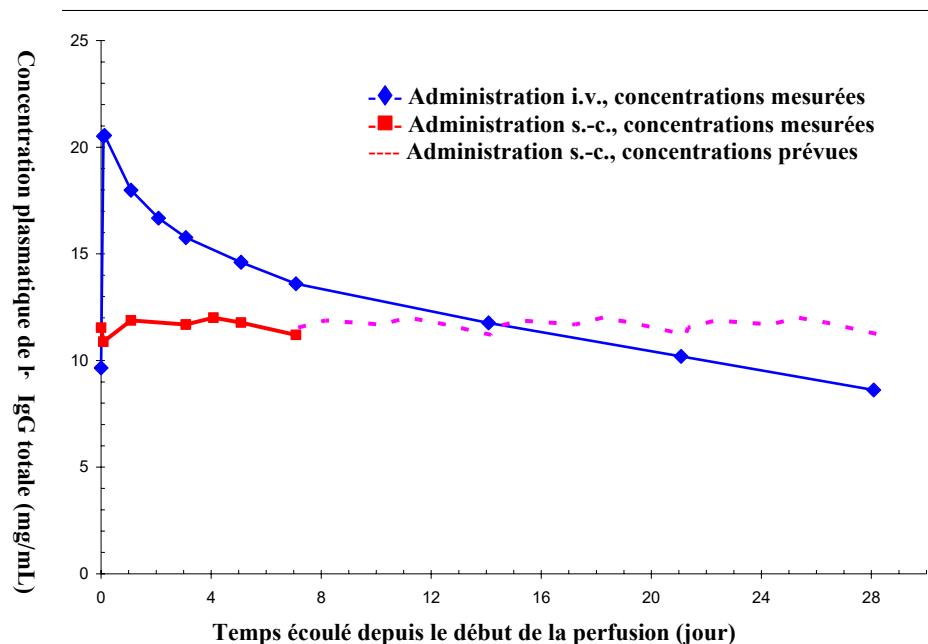
**Tableau 14 – Résumé du plan de l'essai clinique sur le déficit immunitaire primaire : essai portant sur l'administration par voie sous-cutanée**

Numéro de l'essai (Plan de l'essai)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement (Nombre de patients évalués sur le plan pharmacocinétique)	Sexe	Âge moyen (années)
Étude 060001 (essai ouvert, croisé, multicentrique et en une séquence)	Non infériorité en comparant l'ASC de l'administration s.-c. hebdomadaire à l'ASC de l'administration i.v., toutes les 3 ou 4 semaines	GAMUNEX® 10 %, à raison de 200-600 mg/kg/perfusion i.v., toutes les 3 ou 4 semaines; au total, 2 doses/sujet (n = 32)  GAMUNEX® 10 %, à raison de 69-274 mg/kg/perfusion s.-c., toutes les semaines — <b>(dose i.v. x 1,37)/3 ou 4,</b> selon le schéma posologique i.v. antérieur; au total, 24 doses/sujet (n = 26)	Femmes – 78 (%) Hommes – 22 (%)	42,5 ans (13-68)
			Femmes – 81 (%) Hommes – 19 (%)	45,2 ans (13-68)

### **Résultats de l'essai**

Au total, 32 et 26 sujets ont obtenu des concentrations plasmatiques d'IgG en fonction des profils de temps en vue d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après l'administration par voie i.v. et s.-c., respectivement. Contrairement aux taux plasmatiques totaux d'IgG observés lors du traitement antérieur par GAMUNEX® administré par voie i.v. (atteinte rapide des taux maximums suivis d'une réduction lente en l'espace de trois ou de quatre semaines), les taux plasmatiques d'IgG chez les sujets recevant le traitement par GAMUNEX® administré par voie s.-c., toutes les semaines, étaient relativement stables. Voir la figure ci-dessous.

**Figure : Courbes des concentrations plasmatiques moyennes de l'IgG totale à l'état d'équilibre en fonction du temps, après administration i.v. ou administration s.-c. hebdomadaire**



Les résultats du principal critère d'évaluation pharmacocinétique (l'ASC de l'IgG plasmatique totale) obtenus après administration de doses i.v. et s.-c., sont résumés au Tableau 15 ci-dessous. Afin de vérifier la non-infériorité, on a analysé le rapport des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés pour comparer l'administration s.-c. et i.v., à l'aide du test ANOVA (analyse de la variance). Le résultat a montré que l'estimation ponctuelle du rapport des moyennes géométriques selon la méthode des moindres carrés de l' $\text{ASC}_{\text{SC}}$  contre l' $\text{ASC}_{\text{IV}}$  était de 0,888, avec un intervalle de confiance (IC) de 90 %, de 0,861 à 0,917. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % est supérieure à 0,80 indiquant que la dose s.-c. est non inférieure à la dose i.v. De plus, l'IC à 90 % se situe dans les limites de 0,80 à 1,25, un critère montrant une équivalence finale entre les deux traitements (doses administrées par voies s.-c. et i.v.).

**Tableau 15 : Résumé des résultats de l'ASC, principal critère d'évaluation pharmacocinétique**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Statistiques</b>	<b>ASC<sub>0-t,IV</sub> (mg*h/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-t,SC</sub> (mg*h/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-t,SC</sub> ajustée<sup>1</sup> (mg*h/mL)</b>
i.v. (n = 32)	Moyenne	7640	s.o.	s.o.
	CV en %	15,9		
	Intervalle	5616-10 400		
s.-c. (n = 26)	Moyenne		1947	6858
	CV en %	s.o.	20,4	18,1
	Intervalle		1300-2758	5169-10 364

CV, coefficient de variation; s.o., sans objet

<sup>1</sup>ASC<sub>0-t,SC</sub> ajustée : D'après la valeur ajustée de l'aire sous la courbe des concentrations à l'état d'équilibre en fonction du temps après une administration sous-cutanée, fondée sur le schéma posologique i.v., d'après le calcul de l'ASC<sub>0-t,SC</sub> multipliée par 3 ou 4 selon que les sujets suivaient un schéma posologique i.v. toutes les trois semaines ou toutes les quatre semaines, respectivement.

Les concentrations plasmatiques minimales moyennes (C<sub>min</sub> moyennes) de l'IgG totale, après administration i.v. et s.-c., sont présentées au Tableau 16 ci-dessous.

**Tableau 16 : Concentrations plasmatiques minimales moyennes de l'IgG totale (mg/mL)**

	<b>Voie i.v.<sup>a</sup> (n = 32) C<sub>min</sub> moyenne</b>	<b>Voie s.-c.<sup>b</sup> (n = 28) C<sub>min</sub> moyenne</b>
Moyenne (mg/mL)	9,58	11,4
CV en %	22,3	20,4
Intervalle	6,66-14,0	8,10-16,2

<sup>a</sup> La C<sub>min</sub> moyenne pour la voie i.v. a été calculée en faisant la moyenne des C<sub>min</sub> (concentration prédose) de la première dose i.v. et de la deuxième dose i.v.

<sup>b</sup> La C<sub>min</sub> moyenne pour la voie s.-c. a été calculée en faisant la moyenne des C<sub>min</sub> (concentration prédose) des 13<sup>e</sup>, 17<sup>e</sup>, 18<sup>e</sup>, 19<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> doses.

## **Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)**

### **Données démographiques et plan de l'essai**

L'efficacité de GAMUNEX® dans le traitement de la PIDC a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique de base à double insu et contrôlée par placebo (étude n° 100538, *The Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Caprylate/Chromatography Purified CIDP Efficacy or ICE study*) (47). Le Tableau 17 présente un aperçu du plan de l'essai. Cette étude comportait deux périodes distinctes avec répartition aléatoire, lesquelles avaient pour but d'évaluer l'efficacité de GAMUNEX® dans le traitement de la PIDC par rapport au placebo (période d'évaluation de l'efficacité allant jusqu'à 24 semaines) et les bienfaits de l'administration à long terme de GAMUNEX® (période d'extension avec répartition aléatoire de 24 semaines).

Au cours de la période d'évaluation de l'efficacité, les sujets pouvaient passer à l'autre groupe de traitement à l'étude (phase de sauvetage, méthode croisée), jusqu'à la fin de la période de traitement de 24 semaines, s'ils ne présentaient aucune amélioration ou s'ils ne parvenaient pas à maintenir celle-ci. Tout sujet qui est passé à l'autre groupe de traitement lors de la phase de

sauvetage (méthode croisée) a dû se retirer de l'étude s'il continuait à ne présenter aucune amélioration ou s'il ne parvenait pas à maintenir celle-ci. Les sujets qui ont répondu au traitement administré durant une période de 24 semaines, que ce soit au cours de la période d'évaluation de l'efficacité ou de la phase de sauvetage, pouvaient ensuite passer à la période d'extension à double insu avec répartition aléatoire. Les sujets admissibles ont été répartis au hasard dans le groupe GAMUNEX® ou le groupe placebo. Tout sujet qui a présenté une récidive a dû se retirer de l'étude.

**Tableau 17 – Résumé du plan de l'essai clinique sur la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)**

Numéro de l'essai (plan de l'essai)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement (nombre de patients)	Sexe	Âge moyen (années)
Étude n° 100538 (répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, croisée [selon certaines conditions] et multicentrique)	Score de l'incapacité reliée à la neuropathie (INCAT)	GAMUNEX®, 10 %, dose d'attaque de 2g/kg durant 2-4 jours; puis 1g/kg toutes les 3 semaines (n = 59)	Femmes : 28 (47 %) Hommes : 31 (53 %)	50 (19-79)
		Placebo (albumine, 0,1 %) (n = 58)	Femmes : 12 (21 %) Hommes : 46 (79 %)	53 (18-83)

### **Résultats de l'essai**

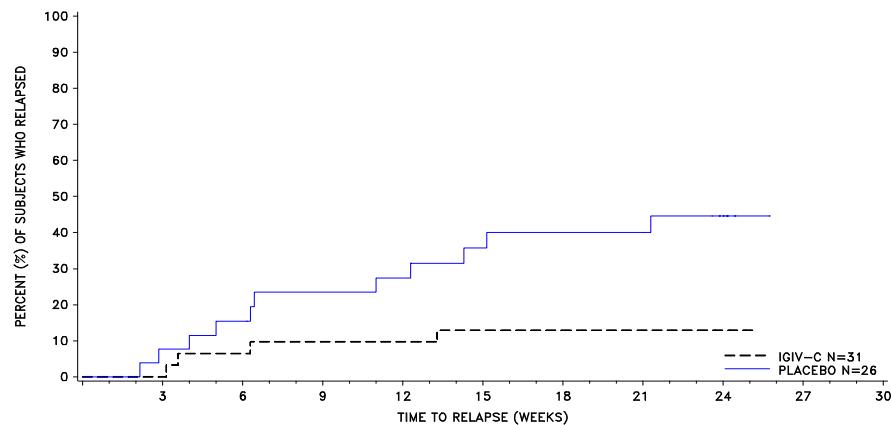
**Analyse du principal paramètre de l'efficacité :** En ce qui concerne le principal paramètre de l'efficacité, un nombre nettement plus important de sujets atteints de PIDC a répondu au traitement par GAMUNEX® (32 sur 59 [54 %]) par rapport au placebo (12 sur 58 [21 %]) lors de la période d'évaluation de l'efficacité (écart de 33,5 %, IC de 95 % : de 15,4 % à 51,7 %;  $p = 0,0002$ ; test du chi carré). Trois paramètres secondaires de l'efficacité ont également été pré-spécifiés :

**Force de préhension :** Au cours de la période d'évaluation de l'efficacité, les patients traités par GAMUNEX® ont présenté une force de préhension (main dominante) supérieure de 10,9 kPa par rapport à celle des patients ayant reçu le placebo (estimation ponctuelle; IC de 95 % : de 4,6 à 17,2). Cette différence représente une amélioration statistiquement significative ( $p = 0,0008$ ; analyse de covariance). Quant à l'estimation ponctuelle de la force de préhension de la main non dominante chez les patients ayant reçu GAMUNEX®, elle était plus élevée de 8,6 kPa (IC de 95 % : de 2,6 à 14,6), ce qui représente également une amélioration statistiquement significative ( $p = 0,005$ ; analyse de covariance).

**Amplitude à la stimulation du nerf moteur le plus sévèrement touché :** En ce qui a trait à l'analyse de la modification de l'amplitude lors de la stimulation du nerf moteur le plus sévèrement touché, l'estimation ponctuelle menée durant la période d'évaluation de l'efficacité a révélé une différence de 0,24 mV (IC de 95 % : de -0,53 à 1,00) en faveur de GAMUNEX®. Cet écart n'était toutefois pas significatif sur le plan statistique ( $p = 0,542$ ; analyse de covariance).

Les résultats de certaines évaluations de la conduction nerveuse ont cependant été significatifs sur le plan statistique. En général, les résultats neurophysiologiques tendent à favoriser GAMUNEX® par rapport au placebo.

**Délai avant la récidive :** L'analyse du délai avant la récidive menée dans le cadre de la période d'extension avec répartition aléatoire repose sur les données d'un sous-groupe de 57 patients qui avaient répondu au traitement par GAMUNEX® (31 de ces patients ont été répartis à nouveau au hasard dans le groupe GAMUNEX® et 26, dans le groupe placebo). Les sujets répartis à nouveau dans le groupe GAMUNEX® ont présenté un délai avant la récidive significativement plus long, par comparaison avec les sujets répartis dans le groupe placebo (voir la courbe de Kaplan-Meier présentée ci-dessous;  $p = 0,01$ ; test Mantel-Haenzel). GAMUNEX® a été associé à un risque de récidive de 13 %, comparativement à 45 % pour le placebo (taux de risque de 0,19 [IC de 95 %, de 0,05 à 0,70]).



De nombreux paramètres exploratoires ont également été évalués dans le cadre de l'étude, y compris la modification du score du Medical Research Council (MRC) et du score sensoriel (ISS) de l'INCAT par rapport aux valeurs initiales. Une amélioration moyenne significativement plus importante par rapport aux valeurs initiales du score du MRC a été observée avec GAMUNEX® ( $3,3 \pm 5,6$ ), comparativement au placebo ( $0,2 \pm 4,5$ ; différence entre les traitements,  $3,1$ ; IC de 95 %, de  $1,3$  à  $4,9$ ;  $p = 0,001$ ). De plus, au cours de la période d'évaluation de l'efficacité, une amélioration moyenne significativement plus importante du score ISS de l'INCAT a été observée avec GAMUNEX® ( $-1,2 \pm 3,4$ ) par rapport au placebo ( $0,2 \pm 3,9$ ; différence entre les traitements,  $-1,5$ ; IC de 95 %, de  $-2,7$  à  $-0,2$ ;  $p = 0,021$ ). Parmi les patients atteints de PIDC traités avec GAMUNEX®, environ 56 % ont démontré une amélioration de leurs valeurs initiales. Chez environ 20 % des patients atteints de PIDC traités au cours de cette étude, le traitement préalable par des stéroïdes systémiques (à des doses  $\leq 10$  mg par jour de prednisolone ou un équivalent) a été poursuivi durant l'essai. Les patients prenant des stéroïdes étaient également répartis également entre le groupe recevant le placebo et le groupe traité par les IgIV.

## **Purpura thrombocytopénique idiopathique**

### ***Données démographiques et plan de l'essai***

L'efficacité de GAMUNEX® chez des patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique a été évaluée au cours d'une étude de base à double insu contrôlée par substance active (étude n° 100176). Le [Tableau 18](#) présente un aperçu du plan de l'essai.

**Tableau 18 – Résumé du plan de l'essai sur le purpura thrombocytopénique idiopathique**

Numéro de l'essai (Plan de l'essai)	Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité	Traitement (Nombre de patients chez qui l'efficacité pouvait être évaluée)	Sexe	Âge moyen (années)
Étude n° 100176 (répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles, contrôle par substance active, multicentrique)	Augmentation du nombre de plaquettes de $\leq 20$ giga/L à $\geq 50$ giga/L en 7 jours	GAMUNEX®, 10 % 1000 mg/kg/jour pendant 2 jours (n = 40)	Femmes : 75 % Hommes : 25 %	33,7 (4-73)
		GAMIMUNE® N, 10 % S/D 1000 mg/kg/jour pendant 2 jours (n = 41)	Femmes : 68 % Hommes 32 %	37,3 (1-80)

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient semblables chez les patients des deux groupes traités. Il n'y avait pas de différences notables entre les deux groupes traités. Quinze pour cent des patients avaient moins de 11 ans, 9 % avaient entre 11 et 18 ans et 75 % avaient plus de 18 ans.

### ***Résultats de l'essai***

GAMUNEX® a été au moins aussi efficace que GAMIMUNE® N, 10 % pour accroître le nombre de plaquettes de  $20 \times 10^9/L$  ou moins à plus de  $50 \times 10^9/L$  en 7 jours (voir [Tableau 19](#)). Au bout de 7 et 23 jours, il y avait une augmentation du nombre de plaquettes chez 90 % des patients atteints de PTI ayant reçu une dose de 2000 mg/kg de GAMUNEX® (deux perfusions de 1000 mg/kg [10 mL/kg] administrées deux jours de suite), par rapport à 83 et 86 % des patients, respectivement, de ceux du groupe témoin. La réponse se maintenait après 7 jours chez 74 % des patients traités par GAMUNEX® par rapport à 60 % de ceux du groupe témoin.

**Tableau 19 – Hausse du nombre de plaquettes après le traitement par GAMUNEX® chez des patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique**

Hausse du nombre de plaquettes (analyse per protocole)	GAMUNEX® (n = 39)	GAMIMUNE® N, 10 % (n = 42)	Différence moyenne (intervalle de confiance de 90 %)
En 7 jours	35 (90 %)	35 (83 %)	0,075 (-0,037, 0,186)
En 23 jours	35 (90 %)	36 (86 %)	0,051 (-0,058, 0,16)
Maintien pendant 7 jours	29 (74 %)	25 (60 %)	0,164 (-0,003, 0,33)

On a démontré que GAMUNEX® était au moins aussi efficace que GAMIMUNE® N, 10 % pour le traitement d'adultes et d'enfants atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique aigu ou chronique (34).

### **Infection par le VIH chez les enfants**

Des essais cliniques contrôlés ont montré que l'immunoglobuline humaine intraveineuse réduit de façon significative la fréquence des infections bactériennes graves et mineures et diminue le nombre d'hospitalisations pour soins de courte durée chez les enfants dont le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur ou égal à  $0,2 \times 10^9/L$  (200 cellules/mm<sup>3</sup>) au départ (44).

L'immunoglobuline humaine intraveineuse est utile même chez les enfants qui reçoivent la zidovudine qui ne peuvent être traités par le triméthoprime-sulfaméthoxazole (45).

Au cours d'une étude multicentrique, à double insu, contrôlée contre placebo et avec répartition aléatoire, 383 enfants de moins de 13 ans non hémophiles infectés par le VIH ont été répartis en groupes constitués au hasard. L'analyse de l'efficacité a porté sur 369 d'entre eux et l'analyse de l'innocuité, sur 376. Les sujets à l'étude étaient en moyenne âgés de 40 mois (écart : 2,4 à 136,8 mois), avaient pour la plupart contracté le VIH par transmission verticale (91 %), faisaient en majorité (82 %) partie de la classe P-2 du CDC (phase symptomatique) et avaient un nombre médian de lymphocytes CD4+ de 937/mm<sup>3</sup> (écart : 0 à 6660 cellules/mm<sup>3</sup>). Avant le début de l'étude, 14 % des sujets (52 sur 369) recevaient un traitement pour la prévention de la pneumocystose. Pendant l'étude, 51 % des sujets (189 sur 369) ont reçu un traitement pour la prévention de la pneumocystose et 44 % (154 sur 359) ont reçu la zidovudine (ZDV). Les enfants présentant une infection à VIH-1 ont tout d'abord été partagés en deux groupes d'après la numération des lymphocytes CD4+ ( $< 200$  cellules/mm<sup>3</sup> et  $\geq 200$  cellules/mm<sup>3</sup>) et la classification du CDC de la maladie à VIH chez les enfants (antécédents d'infections opportunistes [P-2-D-1] et d'infections bactériennes graves récidivantes [P-2-D-2] par rapport aux autres). Les sujets ont reçu tous les 28 jours soit l'immunoglobuline humaine intraveineuse (400 mg/kg = 8 mL/kg, n = 185), soit un volume équivalent du placebo (albumine humaine à 0,1 %, n = 184). La durée moyenne du suivi a été de 17,9 mois chez les sujets recevant l'immunoglobuline humaine intraveineuse et de 17,6 mois chez ceux recevant le placebo.

Le nombre de sujets qui ont présenté au moins une infection bactérienne grave a été de 86 sur 184 (47 %) dans le groupe placebo et de 55 sur 185 (30 %) dans le groupe recevant l'immunoglobuline humaine intraveineuse ( $p = 0,0009$ ). Toutes les valeurs prédictives données sont bilatères. Par rapport au placebo, le traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse a aussi été associé à une baisse significative tant du nombre de sujets ayant présenté au moins une infection confirmée en laboratoire (36 sur 184 par rapport à 18 sur 185,  $p = 0,0081$ ) que du nombre de sujets ayant présenté au moins une infection diagnostiquée en clinique (71 sur 184 par rapport à 45 sur 185,  $p = 0,0036$ ). L'efficacité chez les patients dont le nombre de lymphocytes CD4+ était inférieur à 200/mm<sup>3</sup> n'a pas été déterminée, probablement en raison du petit nombre de sujets de ce groupe.

### **Greffé de moelle osseuse allogénique**

Une étude contrôlée sur les complications de la greffe de moelle osseuse a été menée auprès de 369 patients évaluables (185 n'ayant reçu aucun traitement et 184 ayant reçu l'immunoglobuline humaine intraveineuse à raison de 500 mg par kg de poids corporel 7 et 2 jours avant la greffe, puis une fois la semaine jusqu'à 90 jours après la greffe). Chez les patients traités, la fréquence des complications au cours des 100 jours suivant la greffe a été beaucoup moindre, particulièrement chez les patients de 20 ans et plus (128 dans le groupe témoin et 119 dans le groupe traité) : 21 % de ceux du groupe témoin ont présenté une pneumonie interstitielle par rapport à 9 % de ceux du groupe traité ( $p = 0,0032$ ), différence statistiquement significative. Toujours chez les patients de 20 ans et plus, les différences suivantes ont été observées : 41 % de cas de septicémie dans le groupe témoin et 22 % dans le groupe traité (risque relatif : 2,36,  $p = 0,0025$ ) ; 19 % de cas de septicémie à germes Gram négatif dans le groupe témoin et 7 % dans le groupe traité (risque relatif : 2,53,  $p = 0,015$ ) ; et 53 % de cas (58 patients sur 110) de réaction aiguë du greffon contre l'hôte des grades II à IV dans le groupe témoin par rapport à 35 % dans le groupe traité (38 patients sur 108,  $p = 0,0051$ ) (15,16).

Chez les patients de moins de 20 ans, le traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse n'a pas semblé réduire l'incidence des infections ni des réactions aiguës du greffon contre l'hôte.

### **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)**

Les renseignements appuyant l'utilisation de GAMUNEX® pour le traitement des cas modérés ou graves de SGB chez l'adulte lors des deux premières semaines suivant le début de la maladie proviennent d'une analyse systématique d'essais cliniques fournissant des données probantes de qualité modérée (48).

### **Études comparatives sur la biodisponibilité**

Voir la rubrique [ESSAIS CLINIQUES](#).

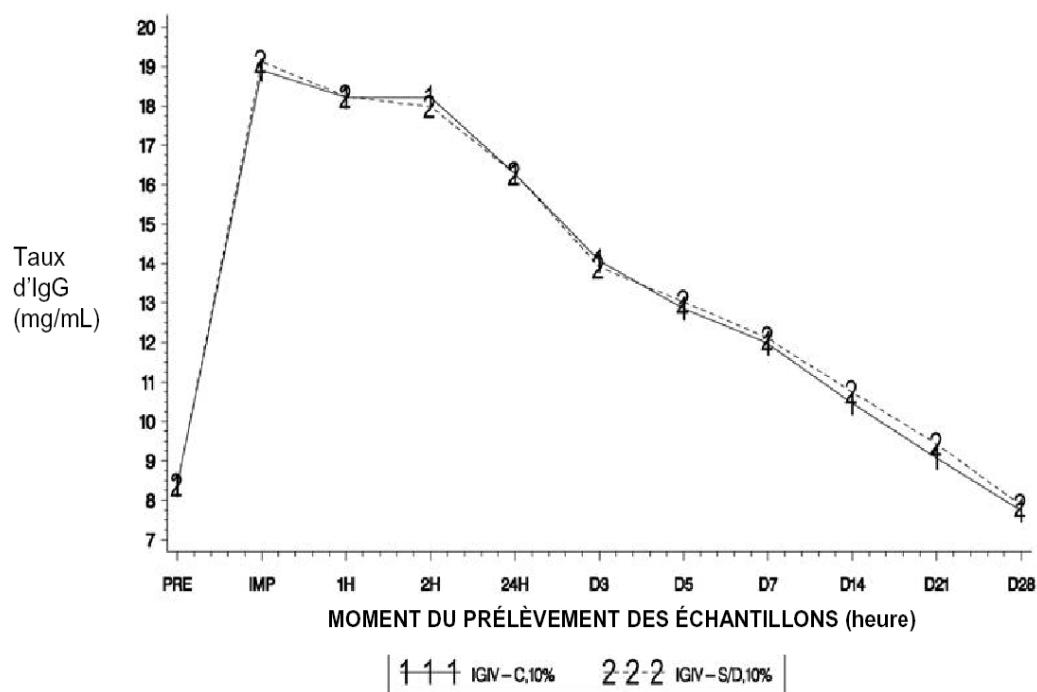
## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études chez l'humain

#### *Pharmacocinétique*

Un essai pharmacocinétique avec répartition aléatoire et permutation sur GAMUNEX® (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) a été mené auprès de 18 patients présentant une immunodéficience primaire. L'essai visait à comparer les caractéristiques pharmacocinétiques de GAMUNEX® à celles de GAMIMUNE® N, 10 % (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % traitée par solvant/détergent). L'essai a établi la bioéquivalence des deux médicaments, comme le montre la figure ci-dessous. Le rapport des moyennes géométriques des moindres carrés pour les taux maximum d'IgG normalisés en fonction de la dose de GAMUNEX® et GAMIMUNE® N, 10 % était de 0,996. La valeur correspondante de l'aire sous la courbe (ASC) des taux d'IgG normalisés en fonction de la dose était de 0,990 (30).

**Figure 1 – Taux moyen d'IgG (mg/mL) en fonction du moment du prélèvement des échantillons (patients pouvant être retenus pour l'analyse pharmacocinétique)**



REMARQUE : Les résultats ont été obtenus B la 3<sup>e</sup> et B la 6<sup>e</sup> perfusions.

#### *Pharmacodynamique*

Voir la rubrique [ESSAIS CLINIQUES](#).

### **Études *in vitro* et études sur l'animal**

Dans divers modèles *in vitro* et animaux d'infection, on a constaté qu'il n'y avait aucune différence entre GAMUNEX® et GAMIMUNE® N, 10 % en ce qui concerne la protection conférée aux animaux contre la mort causée par les infections bactériennes et comme puissantes opsonines dépendantes du complément actives sur diverses souches bactériennes testées. Les résultats des études *in vivo* sur des modèles murins de pneumonie et de péritonite bactériennes montrent qu'il n'y a pas de différence en ce qui concerne la fonction et l'efficacité entre GAMUNEX® et GAMIMUNE® N, 10 %.

Des diminutions importantes du nombre de plaquettes et de globules rouges et des taux d'hématocrite ont été observées au cours des études sur le rat et le lapin, mais des facteurs indépendants du médicament étudié pourraient expliquer ces observations.

### **TOXICOLOGIE**

La toxicité aiguë de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %, déterminée chez la souris et le rat, est très faible. La DL<sub>50</sub> approximative de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % est supérieure à 80 mL/kg tant chez la souris que chez le rat. Chez des cobayes, l'administration de l'immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 % chaque jour pendant cinq jours n'a produit aucun effet indésirable inattendu. En outre, selon l'expérience de l'administration du médicament, les taux de glycine et de caprylate présents dans la préparation finale n'ont pas de répercussions cliniques.

## RÉFÉRENCES

1. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, Hardie WR, Krantmann HJ, Nelson J, et al. Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;22(1):60-7.
2. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991;325(2):110-7.
3. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92(1):34-48.
4. Nolte MT, Pirofsky B, Gerritz GA, Golding B. Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 1979;36(2):237-43.
5. Pruzanski W, Sussman G, Dorian W, Van T, Ibanez D, Redelmeier D. Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. *Inflammation* 1996;20(4):353-9.
6. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1(8541):1075-7.
7. Sorensen RU, Polmar SH. Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes. *Am J Med* 1984;76(3A):83-90.
8. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123(4):564-72.
9. Blanchette VS, Kirby MA, Turner C. Role of intravenous immunoglobulin G in autoimmune hematologic disorders. *Semin Hematol* 1992;29(3 Suppl 2):72-82.
10. Lazarus AH, Freedman J, Semple JW. Intravenous immunoglobulin and anti-D in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): mechanisms of action. *Transfus Sci* 1998;19(3):289-94.
11. Semple JW, Lazarus AH, Freedman J. The cellular immunology associated with autoimmune thrombocytopenic purpura: an update. *Transfus Sci* 1998;19(3):245-51.
12. Imbach PA. Harmful and beneficial antibodies in immune thrombocytopenic purpura. *Clin Exp Immunol* 1994;97 Suppl 1:25-30.
13. Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37(3):261-6.

14. Imbach P, Akatsuka J, Blanchette V, Burek-Kozlowska A, Bussel J, Gaedicke G, et al. Immunothrombocytopenic purpura as a model for pathogenesis and treatment of autoimmunity. *Eur J Pediatr* 1995;154(9 Suppl 4):S60-4.
15. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323(11):705-12.
16. Sullivan KM. Immunomodulation in allogeneic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft-versus-host disease. *Clin Exp Immunol* 1996;104 Suppl 1:43-8.
17. Spitzer TR, Cottler-Fox M, Sullivan P, Lynch M, Tefft MC, Pickle LW, et al. Continuous infusion intravenous immunoglobulin is associated with a reduced incidence of infection and achieves higher serum immunoglobulin G levels than intermittent infusion following bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1992;29(3 Suppl 2):123-6.
18. Bass EB, Powe NR, Goodman SN, Graziano SL, Griffiths RI, Kickler TS, et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(3):273-82.
19. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K, Gillis P. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 1990;323(9):614-5.
20. Kato E, Shindo S, Eto Y, Hashimoto N, Yamamoto M, Sakata Y, et al. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA* 1988;259(22):3269-71.
21. Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET, Rickles NM. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 1994;121(4):305-6.
22. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(11):1788-94.
23. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26(5):410-2.
24. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;82(12):3789.
25. Wilson JR, Bhoopalam H, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20(9):1142-5.
26. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13(1):129-35.

27. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41(2):264-8.
28. Winward DB, Brophy MT. Acute renal failure after administration of intravenous immunoglobulin: review of the literature and case report. *Pharmacotherapy* 1995;15(6):765-72.
29. Peerless AG, Stiehm ER. Intravenous gammaglobulin for reaction to intramuscular preparation. *Lancet* 1983;2(8347):461.
30. Bayever E, Monteagudo F, Sundaresan P, Collins S. A randomized, double-blind, multicenter, repeat dosing, cross-over trial comparing the safety, pharmacokinetics, and clinical outcomes of IGIV-Chromatography, 10% (experimental) with IGIV-Solvent Detergent Treated, 10% (control) in patients with primary humoral immune deficiency. Report No. MMRR-1512, ISRN: 100152, February 14, 2001.
31. Lathia C, Emir B, Schwartz L. A randomized, open-label, multicenter, repeat dosing, cross-over trial comparing the safety, pharmacokinetics, and clinical outcomes of IGIV-Chromatography, 5% with IGIV-Chromatography 10% in patients with primary humoral immune deficiency. Report No. MMRR-1546, ISRN: 100174, March 12, 2001.
32. Kelleher J, Faith G, Cyrus C, Schwartz L. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group trial comparing the safety and efficacy of IGIV-chromatography, 10% (experimental) with IGIV-solvent detergent treated, 10% (control) in patients with primary immune deficiency (PID). 2000. Report on file.
33. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
34. Cyrus P, Faith G, Kelleher J, Schwartz L. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group trial comparing the safety, and efficacy of IGIV-chromatography, 10% (experimental) with IGIV-solvent detergent treated, 10% (control) in patients with idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). 2000. Report on file.
35. Kelleher J, Schwartz L. IGIV-C 10% rapid infusion trial in idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). 2001. Report on file.
36. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993;50(2):137-9.
37. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747-55.
38. Wretlind A. Complete intravenous nutrition. Theoretical and experimental background. *Nutr Metab* 1972;14:Suppl:1-57.

39. Hahn RG, Stalberg HP, Gustafsson SA. Intravenous infusion of irrigating fluids containing glycine or mannitol with and without ethanol. *J Urol* 1989;142(4):1102-5.
40. Tai VM, Mitchell EJ, Lee-Brotherton V, Manley JJ, Nestmann ER, Daniels JM. Safety evaluation of intravenous glycine in formulation development [Abstract]. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2000;3(1):198.
41. Guyton AC. Clinical measurements for study of acid-base abnormalities. In: *Textbook of Medical Physiology*. 5th ed. Toronto: W. B. Saunders Company; 1976. pp. 499-500.
42. Lee DC, Stenland CJ, Hartwell RC, Ford EK, Cai K, Miller JL, et al. Monitoring plasma processing steps with a sensitive Western blot assay for the detection of the prion protein. *J Virol Methods* 2000;84(1):77-89.
43. Lee DC, Stenland CJ, Miller JL, Cai K, Ford EK, Gilligan KJ, et al. A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. *Transfusion* 2001;41(4):449-55.
44. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(2):73-80.
45. Spector SA, Gelber RD, McGrath N, Wara D, Barzilai A, Abrams E, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1994;331(18):1181-7.
46. Dalakas MC. Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases. *JAMA* 2004; 291:2367-2375.
47. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE Study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7:136-144.
48. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (analyse). The Cochrane Library 2012;7: CD002063

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### GAMUNEX®

#### Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %

Obtenue par chromatographie

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament :

- Immunodéficiency primaire
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Greffe de moelle osseuse allogénique
- Infection par le VIH chez les enfants
- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique
- Syndrome de Guillain-Barré modéré ou grave chez l'adulte

##### Effets du médicament :

- Immunoprotection : peut contribuer à prévenir les infections en jouant un rôle protecteur chez les patients qui souffrent de maladies associées à un mauvais fonctionnement du système immunitaire
- Immunomodulation : peut contribuer à faire augmenter le nombre de plaquettes dans le sang pour prévenir les saignements chez les patients dont le système immunitaire fonctionne mal
- Peut contribuer à l'amélioration du fonctionnement des nerfs et des muscles chez les patients atteints de PIDC ou de SGB. Cet effet n'est pas encore complètement compris et il peut être obtenu grâce à plusieurs mécanismes différents.

##### Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

GAMUNEX® est contre-indiqué chez les personnes ayant déjà présenté une réaction allergique ou générale grave à l'immunoglobuline humaine.

##### Ingrédient medicinal :

Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %

##### Ingrédient non medicinal :

Glycine

##### Forme posologique :

Solution intraveineuse (dans certains cas, GAMUNEX® peut également être administré par voie sous-cutanée).

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Sérieuses mises en garde et précautions**

- On a signalé que les immunoglobulines humaines intraveineuses étaient associées à l'insuffisance rénale. Si vous avez une maladie rénale quelconque, si vous êtes atteint de diabète, si vous avez plus de 65 ans, si vous êtes gravement déshydraté, si vous avez d'autres maladies (septicémie et paraprotéinémie) ou si vous prenez des médicaments nuisibles pour les reins, vous devez en parler à votre pourvoyeur de soins.
- On a signalé que GAMUNEX® et d'autres immunoglobulines humaines intraveineuses étaient associés à la destruction prématurée des globules rouges, maladie appelée anémie hémolytique. Si vous prenez des antibiotiques, si vous reçu subi une transplantation rénale, si vous avez reçu des transfusions sanguines ou si vous avez des antécédents de troubles sanguins, vous devez en informer votre professionnel de la santé.
- On a signalé que les immunoglobulines humaines intraveineuses étaient associées à des troubles cardiaques et de circulation sanguine tels que : crise cardiaque, accident vasculaire cérébral et caillots sanguins (thrombose). Si vous présentez des facteurs de risque liés à ces troubles, vous devez en informer votre médecin. Certains de ces facteurs de risque comprennent l'obésité, l'âge avancé, l'hypertension, le diabète ou des antécédents de maladies cardiovasculaires. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

AVANT d'utiliser GAMUNEX®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- on vous a déjà dit que vous aviez un déficit en immunoglobuline A (IgA).

- vous avez des antécédents de réactions allergiques ou toute autre réaction indésirable aux immunoglobulines.
- vous êtes atteint d'une maladie rénale.

GAMUNEX® n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ou chez les animaux en gestation, et on ignore donc si ce médicament peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. GAMUNEX® ne devrait être administré à une femme enceinte qu'en cas de besoin manifeste.

injections sous-cutanées, assurez-vous de suivre fidèlement toutes les directives de votre médecin.

### Surdosage

Le surdosage peut entraîner une surcharge liquidienne et une hyperviscosité, surtout chez les personnes âgées et les patients dont la fonction rénale est altérée.

**En cas de surdose du médicament,appelez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.**

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec GAMUNEX® sont notamment :

- Les anticorps que contient GAMUNEX® peuvent entraver la réaction aux vaccins antiviraux vivants, comme les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Par conséquent, ces vaccins ne peuvent être administrés qu'environ 6 mois après le traitement par GAMUNEX®.
- Ne pas diluer dans les solutions salées. GAMUNEX® peut au besoin être dilué dans une solution aqueuse de dextrose à 5 %.
- GAMUNEX® et l'héparine ne doivent pas être administrés en concomitance par l'entremise d'une même tubulure en raison des incompatibilités entre ces produits. L'interaction et la compatibilité avec d'autres médicaments n'ont pas été évaluées.

Voir aussi AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Situations dans lesquelles il ne faut pas le prendre, et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle

Votre médecin déterminera la ou les doses de GAMUNEX® que vous recevrez. Votre médecin ou votre infirmière vous administrera GAMUNEX® par perfusion, c'est-à-dire par une lente injection dans une veine. Par ailleurs, dans certains cas, les patients peuvent recevoir le traitement à la maison en s'auto-administrant GAMUNEX® par des injections sous la peau (injections sous-cutanées). Si vous recevez GAMUNEX® par perfusion à la maison, plutôt qu'à l'hôpital ou à la clinique, ou si vous vous auto-administrez GAMUNEX® par des

### Dose oubliée

Sans objet

### Arrêt du traitement

Sans objet

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Maux de tête	✓	
Vomissements	✓	
Nausées	✓	
Fièvre		✓
Éruptions cutanées		✓
Mal de dos	✓	
Faiblesse généralisée	✓	
Douleurs articulaires	✓	
Démangeaisons		✓
Étourdissements	✓	
Difficulté à respirer		✓
Toux	✓	
Mal de gorge	✓	

Une méningite à liquide clair et une anémie hémolytique ont dans de rares cas été associées au traitement par l'immunoglobuline humaine intraveineuse. Les signes et symptômes de la méningite à liquide clair peuvent comprendre maux de tête graves et/ou raideur de la nuque. Les signes et symptômes de l'anémie hémolytique peuvent comprendre faiblesse sévère généralisée, sensation de tête légère, urines

foncées, jaunisse et/ou teint pâle. Communiquez avec votre pourvoyeur de soins si vous présentez ces signes et symptômes.

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

## CONSERVATION DU MÉDICAMENT

GAMUNEX® peut être conservé à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F) pendant 36 mois. Il peut aussi être conservé à des températures de 25 °C (77 °F) ou moins pendant une période allant jusqu'à 6 mois au cours de la durée de conservation de 36 mois, après quoi le produit doit être utilisé immédiatement ou jeté. Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le distributeur, Grifols Canada ltée, en composant le 1 866 482-5226.

Rédaction du feuillet :

Grifols Therapeutics LLC (fabricant)  
8368 US 70 Bus. Hwy West  
Clayton, Caroline du Nord, États-Unis 27520

Grifols Canada ltée (importateur et distributeur)  
5060 Spectrum Way, Bureau 405  
Mississauga (Ontario) L4W 5N5

Dernière révision : 15 novembre 2024

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, dans le cadre du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue au médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance.

Téléphone sans frais :	866-234-2345
Télécopieur sans frais :	866-678-6789
Internet :	<a href="http://www.santecanada.gc.ca/medeffet">www.santecanada.gc.ca/medeffet</a>
Courriel :	<a href="mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca</a>
Courrier :	Bureau national de Canada Vigilance Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés Direction des produits de santé commercialisés Direction générale des produits de santé et des aliments Santé Canada Pré Tunney, IA : 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre pourvoyeur de soins avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.*