

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**IMMUNOGLOBULINES HUMAINES
NORMALES VOIE SOUS CUTANEE**
Noms commerciaux
GAMMANORM[®], HIZENTRA[®], HYQVIA[®]

OMEDIT IDF 2018

Version : 13

Création : Avril 2009
Révision : Octobre 2018

MEDICAMENT DERIVE DU SANG *Plan de Gestion des Risques (PGR)*

Classe pharmaco thérapeutique : Immunsérums et Ig : Ig humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire. Code ATC : J06BA01.

MAJ 07/2018

GAMMANORM[®] - Extraits RCP - ANSM version du 29/01/2018

HIZENTRA[®] - Extraits EPAR - EMA révision 16 – 30/04/2018

HYQVIA[®] - Extraits EPAR- EMA révision 11 – 02/02/2018

MODALITES DE PRESCRIPTION

Liste I

- Médicaments soumis à prescription hospitalière.
- Prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisée.
- Médicaments inscrit sur la liste de rétrocession.
- ▼ Médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée (Hyqvia[®]).

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être initié et surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires ou PIDC (Hizentra[®]).

Il est recommandé :

- d'éviter d'injecter au niveau des saillies osseuses ou zones cicatrisées.
- de ne pas injecter dans ou à proximité d'une zone présentant une inflammation ou une infection.

TABLEAU I : TRAITEMENT SUBSTITUTIF

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**IMMUNOGLOBULINES HUMAINES
 NORMALES VOIE SOUS CUTANEE**

Noms commerciaux

GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®

OMEDIT IDF 2018

Version : 13

Création : Avril 2009
 Révision : Octobre 2018

	Posologie	Voie	Commentaires	Débit de perfusion	Remarques
GAMMANORM®	<p><u>Dose de charge :</u> 0,2 à 0,5 g/kg (+/- répartie sur pls j)</p> <p><u>Doses d'entretien :</u> 0,4 à 0,8 g/kg (=dose mensuelle cumulée)</p> <p><i>pour obtenir un taux résiduel de 5 à 6g/l</i></p>	SC (IM à faible dose)	<p>Gammanorm® voie IM : → injection à réaliser par un médecin ou une infirmière. → contre-indiquée en cas de thrombocytopénie grave ou d'autres troubles de l'hémostase.</p>	<p>Pompe : Initial : 15 ml/h/site. Possibilité d'↑ le débit des perfusions suivantes progressivement à raison de 1 à 2 ml/h/site (selon la tolérance) jusqu'à un maximum de : 25ml/h/site (100ml/h pour l'ensemble des sites) Seringue : 1 à 2 ml/min (max 120ml/h tous sites confondus)</p>	<p>Sites recommandés : Paroi abdominale, cuisse, bras, face latérale de la hanche. Espacer les sites d'injection d'au moins 5 cm .</p> <p>Gammanorm® : - Pour les perfusions au moyen d'une pompe : Le volume maximal perfusable par site d'injection ne doit pas dépasser 25ml avant la 10^{ème} perfusion ; après la 10^{ème}, le volume maximal perfusable par site peut être progressivement augmenté à 35ml (selon la tolérance). - Pour les perfusions SC au moyen d'une seringue : administration dans un seul site de perfusion à la fois. - Volume maximal perfusable par site d'injection de 25ml pour les adultes et 5 à 15ml pour les enfants.</p> <p>Gammanorm® et Hizentra® : Si dose élevée : fractionner en plusieurs doses et les administrer en différents sites (pas de nombres limités de site d'injection ; plus d'un dispositif de perfusion peut être utilisé simultanément). → Chez les nourrissons et les enfants, le site d'injection peut être changé tous les 5-15 ml. → Gammanorm® : Chez les adultes, les doses > 30 ml peuvent être divisées pour répondre aux préférences des patients. → Hizentra® : Chez les adultes, des doses jusqu'à 50 ml peuvent être administrées.</p>
HIZENTRA®		SC	<p>- Administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée. - Les taux résiduels doivent être mesurés pour ajuster la posologie et l'intervalle d'administration.</p>	<p>Initial : max 20 ml/h/site. Si bonne tolérance, augmentation progressive jusqu'à 35 ml/h/site pour les 2 injections suivantes (puis augmentation possible selon tolérance patient)</p>	
HYQVIA®	<p>Patient naïf de traitement par Ig</p> <p>0,4 à 0,8 g/kg (=dose mensuelle cumulée) <i>pour obtenir un taux résiduel de 6g/l</i></p>	SC	<p>Intervalle entre 2 administrations = entre 2 et 4 semaines → <i>commencer par 1 dose toutes les semaines, puis augmenter les intervalles progressivement.</i></p>	<p>Sites recommandés : partie supérieure et moyenne de l'abdomen et la cuisse. En cas d'utilisation de deux sites, ils doivent se trouver sur des côtés controlatéraux du corps. 1 Kit = 1 flc d'Ig à 10 % et 1 flc de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). Les 2 composants du médicament doivent être administrés successivement à l'aide d'une pompe à perfusion à débit variable munie d'une aiguille SC de calibre 24 minimum :</p> <p>1. rHuPH20 : administrer l'intégralité du flacon de rHuPH20 (même si le contenu du flacon d'Ig à 10 % n'est pas entièrement injecté) à un débit de 1 à 2ml/min par site de perfusion (ou au débit toléré). 2. Ig10 % : administrer l'Ig dans les 10 min suivant la fin de la perfusion de rHuPH20 sur le même site d'injection (si utilisation de 2 sites, les doses totales de rHuPH20 et d'Ig à 10 % doivent chacune être divisées avant le début de la perfusion).. Les débits de perfusion recommandés pour l'Ig à 10% figurent sur le tableau ci-dessous :</p>	
	<p>Patients précédemment traités par une IgIV</p> <p>Même dose et même fréquence qu'avec l'IgIV précédente</p>	SC	<p>Si les patients suivaient un schéma posologique de 3 semaines, il est possible de porter l'intervalle à 4 semaines en administrant les mêmes équivalents hebdomadaires.</p>		

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**IMMUNOGLOBULINES HUMAINES
 NORMALES VOIE SOUS CUTANEE**

Noms commerciaux
GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®

OMEDIT IDF 2018

Version : 13

Création : Avril 2009
 Révision : Octobre 2018

Patients précédemment traités par IgSC	Dose mensuelle initiale identique à celle du traitement SC, ajustée pour un intervalle de 3 ou 4 semaines	SC	La 1 ^{ère} perfusion doit être administrée 1 semaine après le dernier traitement par l'IgSC précédente.		Patients < 40 kg		Patients ≥ 40 kg	
				Intervalle/minutes	Deux premières perfusions (ml/heure)	2-3 perfusions suivantes (ml/heure)	Deux premières perfusions (ml/heure)	2-3 perfusions suivantes (ml/heure)
				10 minutes	5	10	10	10
				10 minutes	10	20	30	30
				10 minutes	20	40	60	120
				10 minutes	40	80	120	240
	Reste de la perfusion	80	160	240	300			

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
**IMMUNOGLOBULINES HUMAINES
 NORMALES VOIE SOUS CUTANEE**
 Noms commerciaux
GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®

OMEDIT IDF 2018

Version : 12

Création : Avril 2009
 Révision : Juillet 2018

TABLEAU II : TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE PIDC

<p>HIZENTRA®</p>	<p style="text-align: center;">Dose SC recommandée : 0,2 à 0,4 g/kg par semaine.</p> <p>Passage voie IV → voie SC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instaurer Hizentra® 1 semaine après la dernière perfusion d'IgIV. • La dose SC initiale peut être équivalente à la précédente dose d'IgIV (calculée en dose hebdomadaire). <p>Adaptation de la fréquence d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. • Pour une perfusion toutes les 2 semaines, doubler la dose hebdomadaire d'Hizentra. <p>A noter :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le traitement d'entretien par Hizentra dans la PIDC n'a pas été étudié pour une période > 6 mois.</i> • <i>Hizentra n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de PIDC.</i>
-------------------------	--

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

	Conduite à tenir
<p>Réactions liées à la perfusion</p> <p>Hypersensibilité</p>	<p>Patients recevant pour la 1^{ère} fois une IgHN ou, lors d'un changement d'IgHN ou lorsqu'un long intervalle s'est écoulé depuis la perfusion précédente :</p> <ul style="list-style-type: none"> - administration lente du produit par perfusion. - surveillance étroite pendant toute la durée de la perfusion et 1h après. - en cas d'effets indésirables : réduire le débit d'administration ou interrompre la perfusion. - en cas de choc, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le patient doit être traité pour choc. <p>Autres patients : surveillance pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion.</p> <p>Si patient à haut risque de réaction allergique (notamment en cas d'anticorps anti-IgA) : suivi étroit.</p> <p>Risque (rare) de chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur.</p> <p>Hyqvia® : si hypersensibilité à la hyaluronidase → arrêt immédiat de la perfusion devant toute suspicion de réaction de type allergique ou anaphylactique et administration d'un traitement médical standard, si nécessaire.</p>
<p>Excipient à effet notoire et teneur en sodium (Na)</p>	<p>Gammanorm®: 4,35 mmol (ou 100 mg) de Na par dose (40 ml).</p> <p>Hizentra®: pratiquement exempt de Na.</p> <p>Hyqvia®: - excipient à effet notoire : Hyaluronidase humaine recombinante. - Na : Hyaluronidase humaine recombinante = 4,03 mg de Na par ml.</p>
<p>Thromboembolie (IDM, AVC, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire...)</p>	<p>Prudence chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques.</p> <p>Inform les patients / 1^{ers} symptômes : essoufflement, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques centraux et douleur thoracique → médecin à contacter dès apparition de ces symptômes.</p> <p>Hydratation suffisante avant utilisation d'Ig.</p>
<p>Syndrome de méningite aseptique (SMA)</p>	<p>Début du SMA = plusieurs heures à 2 jours après le traitement.</p> <p>Signes et symptômes du SMA : maux de tête sévères, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement.</p> <p>Si symptômes → examen neurologique approfondi (examens du LCR afin d'écartier toute autre cause d'une méningite).</p> <p>L'interruption du traitement par Ig entraîne la rémission du SMA en quelques jours, séquelles.</p>
<p>Anémie hémolytique</p>	<p>Suivi des patients pour détecter tout signe et symptôme clinique d'hémolyse. <i>Les produits à base d'Ig sont susceptibles de contenir des Ac anti-érythrocytaires susceptibles d'agir comme des hémolysines (test de Coombs positif) et d'induire, dans de rares cas, une hémolyse.(RCP Hyqvia)</i></p>
<p>Interférence avec les tests sérologiques</p>	<p>- Augmentation transitoire de la concentration des divers Ac transférés passivement dans le sang des patients → risque de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques (notamment tests dépendant de la détection de bêta-D-glucanes pour diagnostiquer des infections fongiques).</p> <p>-Transmission passive d'Ac contre les antigènes érythrocytaires (A, B, D...) → risque d'interférence avec certains tests sérologiques</p>

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
**IMMUNOGLOBULINES HUMAINES
 NORMALES VOIE SOUS CUTANEE**

Noms commerciaux
GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®

OMEDIT IDF 2018

Version : 12

Création : Avril 2009
 Révision : Juillet 2018

INTERACTIONS (médicamenteuses et autres formes d'interactions)

(Sources RCP EPAR/ANSM - thesaurus ANSM [màj 18/05/2018](#))

+ Vaccins à virus vivant atténué (ex : Rubéole, Oreillons, Varicelle, rougeole)

L'administration d'immunoglobuline (Ig) peut entraver, pour une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué.

Dans le cas de la rougeole, la diminution d'efficacité peut persister **jusqu'à 1 an**. Par conséquent, il est nécessaire de **contrôler la teneur en anticorps protecteurs post-vaccinaux chez les patients vaccinés contre la rougeole**.

Précaution d'emploi
Un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant toute vaccination

+ Tests sérologiques

Après administration d'Ig, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut entraîner des **résultats faussement positifs des tests sérologiques**.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple A, B, D, peut **interférer** avec certains tests sérologiques (numération des réticulocytes, haptoglobine et Test de Coombs).

A prendre en compte

FECONDITE - GROSSESSE et ALLAITEMENT

(Sources : RCP EPAR/ANSM - CRAT : aucune donnée)

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse	Administration avec précaution	- Passage dans le placenta des Ig, et de façon plus importante pendant le troisième trimestre. - Données limitées d'études cliniques prospectives chez la femme enceinte. L'expérience clinique avec les Ig ne suggère aucun effet délétère sur la grossesse, ou pour le fœtus et le nouveau-né . La poursuite du traitement chez la femme enceinte assure une immunité passive pour le nouveau-né . - HYQVIA® : aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur le développement du fœtus n'a été associé aux anticorps anti-rHuPH20. Dans ces études, les anticorps anti-rHuPH20 maternels ont été transférés in utero aux progénitures. Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans HyQvia sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus. Si une patiente tombe enceinte, son médecin traitant doit l'encourager à participer au registre des grossesses .
Allaitement	Administration avec précaution	Les Ig sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né (immunité passive). Les données d'études cliniques prospectives chez la femme allaitant sont limitées . L'expérience clinique avec les Ig ne suggère aucun effet délétère sur le nouveau-né.
Fécondité		L'expérience clinique avec les Ig ne suggère aucun effet délétère sur la fécondité.