

Biotest AG · P.O. Box 10 20 40 · D-63266 Dreieich

Phone +49 (0) 6103 801 0
Telefax +49 (0) 6103 801 150
mail@biotest.com

5 avril 2021

pages : 15

*A l'attention des pharmaciens hospitaliers, responsables des Médicaments Dérivés du Sang -
Information à relayer aux médecins prescripteurs d'immunoglobulines*

Objet : Importation à titre exceptionnel et transitoire de lots d'INTRATECT 100 g/L initialement destinés en raison de tensions d'approvisionnement en Immunoglobuline Normale sur le marché Français.

Madame, Monsieur,

Afin d'assurer la continuité de traitement de vos patients par immunoglobuline normale, BIOTEST AG met à votre disposition en accord avec l'ANSM, des unités d'INTRATECT 100 g/L (immunoglobuline normale en solution pour perfusion).

Enregistrées et commercialisées dans différents pays Européens, ces spécialités pharmaceutiques ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et font l'objet d'une autorisation d'importation accordée par l'ANSM à titre exceptionnel et transitoire pour pallier aux tensions d'approvisionnement en immunoglobuline humaine normale (IgIV) que rencontrent actuellement les établissements de santé français.

Nous vous prions de bien vouloir trouver en annexe du présent courrier le RCP d'Intratect 100g/L. En cas de prescription de cette spécialité, son utilisation (indication, posologie, mode d'administration ...) devra être conforme au RCP annexé.

Informations pharmaceutiques importantes associées à l'importation d'INTRATECT 100 g/L :

- Les conditionnements secondaires étant rédigés en anglais, une contre étiquette en Français est apposée sur chaque unité
- La notice en Français de ces spécialités est incluse dans chaque conditionnement
- Des étiquettes de traçabilité détachables (rédigées en allemand) sont apposées sur les conditionnements primaires et secondaires
- Un exemplaire de cette lettre et le RCP traduit en français de la spécialité Intratect 100 g/L accompagnent chaque unité expédiée (en annexe de ce courrier).

Biotest AG
Landsteinerstr. 5
D-63303 Dreieich, Germany
Phone +49 (0) 6103 801-0
Telefax +49 (0) 6103 801-150

Board of Management:
Dr. Michael Ramroth (CEO, CFO)
Dr. Georg Floß
Chairman of the Supervisory Board:
Rolf Hoffmann
Commercial Register:
Offenbach/Main HRB 42396

Bank Accounts:
Commerzbank, Dreieich
IBAN DE42 5004 0000 0412 0002 00
Deutsche Bank, Frankfurt/M.
IBAN DE96 5007 0010 0091 5033 04
HypoVereinsbank, Frankfurt/M.
IBAN DE05 5032 0191 0367 9454 27
VAT-Ref. No. DE 114 127 423

Acc. No. 412 000 200
BIC COBADEFFXXX
Acc. No. 915 033 04
BIC DEUTDEFF
Acc. No.367 945 427
BIC HYVEDEMM430

Par ailleurs, le prescripteur et ou le dispensateur doivent tenir compte de toutes les différences éventuelles entre cette spécialité importée et le médicament disponible habituellement :

PRODUIT / ADMINISTRATION	
Nom complet de la spécialité	Intratect 100 g/l solution pour perfusion
Excipients	<u>Excipients</u> : Glycine, eau ppi
Dispositif d'administration / graduation	<p>Intratect 100 g/l doit être perfusé par voie intraveineuse à une vitesse initiale ne dépassant pas 0,3 ml/kg/h pendant 30 minutes. Voir rubrique 4.4. En cas d'effet indésirable, la vitesse d'administration doit être réduite ou la perfusion doit être arrêtée.</p> <p>Si le produit est bien toléré, la vitesse d'administration peut être progressivement augmentée jusqu'à une vitesse maximale de 1,9 ml/kg/h.</p> <p>Traitement de substitution</p> <p>Chez les patients ayant bien toléré la vitesse de perfusion de 1,9 ml/kg/h, la vitesse peut être progressivement augmentée à 6 mg/kg/h puis, si elle est toujours bien tolérée, elle peut être encore augmentée progressivement jusqu'à une vitesse maximale de 8 ml/kg/h.</p> <p>De façon générale, la posologie et la vitesse de perfusion doivent être ajustées de manière individuelle en fonction des besoins du patient (voir également rubrique 4.4).</p>
Précautions d'emploi / Informations utiles au bon usage / difficultés déjà identifiées au préalable (à préciser)	<p>Rubrique 4.4 du RCP</p> <p>Le produit doit être amené à température ambiante ou à la température corporelle avant l'utilisation.</p> <p>La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions qui sont troubles ou qui présentent des dépôts ne doivent pas être utilisées.</p> <p>Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>
Conditions de conservation	<p><u>Durée de conservation</u> : 3 ans</p> <p><u>Précautions de conservation</u> : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.</p>
CONDITIONNEMENT	
Nombre d'unités	Flacon de 10 ml, 50 ml, 100 ml ou 200 ml de solution.
Langue utilisée	Anglais / Allemand

Dans le cadre de l'importation d'INTRATECT 100 g/L en France, BIOTEST AG assure les opérations de vente en gros, les réclamations qualité, les opérations de suivi et de retraits des lots le cas échéant ainsi que la pharmacovigilance. Pour les professionnels de santé Français, BIOTEST France SAS intervient en tant qu'interlocuteur privilégié pour le compte de BIOTEST AG.

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation d'INTRATECT 100 g/L, vous pouvez nous contacter selon les modalités suivantes ;

Biotest France SAS

45/47 rue d'Hauteville – 75 010 Paris

Téléphone principal : 01 84 17 56 20 / Télécopie : 01 84 17 51 20

Pharmacovigilance : 01 84 17 56 21

Courriel mail.fr@biotest.com

Conformément à la réglementation applicable en cas de signalement de pharmacovigilance, veuillez contactez le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez - coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

Enfin, nous disposons d'un stock limité d'INTRATECT 100 g/L et nous ne pourrions donc honorer vos commandes futures que dans la limite de celui-ci. Nous ne manquerons évidemment pas de vous informer en temps utile si de nouvelles quantités étaient disponibles pour le marché français.

Nous vous remercions de votre compréhension et vous prions d'agréer l'expression de nos sincères salutations.


Mr Henrik OehmeVice Président Biotest AG
Directeur Région Moyen Orient and France**Mr Olivier Samama**

Directeur Général Biotest France SAS

ANNEXE – RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Intratect 100 g/l solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient :

100 mg d'immunoglobuline humaine normale (pureté d'au moins 96% d'IgG)

Chaque flacon de 10 ml contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale

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

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

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

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

IgG1 57%

IgG2 37%

IgG3 3%

IgG4 3%

La teneur maximale en IgA est de 1800 microgrammes/ml.

Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes :

- Syndromes d'immunodéficience primaire (IDP) avec altération de la production d'anticorps.
- Immunodéficiences secondaires (IDS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou à répétition, traitement antimicrobien inefficace et incapacité démontrée à produire des anticorps **spécifiques (PSAF)*** ou taux sérique d'IgG <4 g/l

* PSAF= *proven specific antibody failure*, incapacité à multiplier par au moins 2 le titre d'anticorps IgG en réponse aux antigènes polysaccharidiques du pneumocoque et aux antigènes polypeptidiques vaccinaux

Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes :

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire
- Syndrome de Guillain-Barré
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2)
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
- Neuropathie motrice multifocale (NMM)

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement de substitution doit être instauré et contrôlé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'immunodéficience.

Posologie

La dose et le schéma d'administration dépendent de l'indication.

Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de manière individuelle pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. La dose déterminée sur la base du poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant une surcharge pondérale ou une insuffisance pondérale.

Les schémas d'administration suivants sont donnés à titre indicatif :

Traitement de substitution dans les syndromes d'immunodéficience primaire :

Le schéma d'administration doit permettre d'atteindre un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l ou compris dans les valeurs normales de référence pour la population du même âge. Un délai de trois à six mois après le début du traitement est nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose initiale recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg, administrée une seule fois, suivie d'une dose d'au moins 0,2 g/kg administrée toutes les trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour obtenir un taux résiduel d'IgG de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois.

Lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'intervalle entre les administrations varie de 3 à 4 semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués conjointement à l'incidence de l'infection. Pour réduire le taux d'infections bactériennes, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie et de viser des taux résiduels plus élevés.

Immunodéficiences secondaires (telles que définies à la rubrique 4.1)

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

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

Thrombocytopénie immune primaire:

Deux schémas thérapeutiques sont possibles:

- 0,8 à 1 g/kg, à administrer le jour 1, cette dose peut à nouveau être administrée une fois dans un délai de 3 jours,
- 0,4 g/kg par jour, à administrer chaque jour pendant deux à cinq jours. Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain- Barré:

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

Maladie de Kawasaki:

Une seule dose de 2,0 g/kg doit être administrée. Les patients doivent recevoir un traitement concomitant par l'acide acétylsalicylique.

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

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

Doses d'entretien : 1 g/kg sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

La réponse au traitement doit être évaluée après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, un traitement à long terme doit être envisagé selon l'avis des médecins en fonction de la réponse du patient et de la réponse au traitement d'entretien. La dose et les intervalles entre les administrations peuvent être ajustés selon l'évolution individuelle de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

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

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

La réponse au traitement doit être évaluée après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, un traitement à long terme doit être envisagé selon l'avis des médecins en fonction de la réponse du patient et de la réponse au traitement d'entretien. La dose et les intervalles entre les administrations peuvent être ajustés selon l'évolution individuelle de la maladie.

Les recommandations posologiques sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement de substitution		
Syndromes d'immunodéficience primaire	Dose initiale : 0,4 à 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Immunodéficiences secondaires (telles que définies à la rubrique 4.1)	0,2 à 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Immunomodulation :		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/jour	Le jour 1, avec possibilité de répéter le traitement une fois au cours des 3 jours suivants pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain- Barré	0,4 g/kg/jour	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	en une dose en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	en doses réparties sur 2 à 5 jours toutes les 3 semaines, sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	sur 2 à 5 jours consécutifs toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines, sur 2 à 5 jours

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans), la posologie n'est pas différente de celle des adultes car pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction du poids et ajustée en fonction du résultat clinique obtenu pour les affections mentionnées ci-dessus.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée indiquant qu'il est nécessaire d'ajuster la dose.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose sauf si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, voir rubrique 4.4.

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose sauf si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Intratect 100 g/l doit être perfusé par voie intraveineuse à une vitesse initiale ne dépassant pas 0,3 ml/kg/h pendant 30 minutes. Voir rubrique 4.4. En cas d'effet indésirable, la vitesse d'administration doit être réduite ou la perfusion doit être arrêtée.

Si le produit est bien toléré, la vitesse d'administration peut être progressivement augmentée jusqu'à une vitesse maximale de 1,9 ml/kg/h.

Traitement de substitution

Chez les patients ayant bien toléré la vitesse de perfusion de 1,9 ml/kg/h, la vitesse peut être progressivement augmentée à 6 mg/kg/h puis, si elle est toujours bien tolérée, elle peut être encore augmentée progressivement jusqu'à une vitesse maximale de 8 ml/kg/h.

De façon générale, la posologie et la vitesse de perfusion doivent être ajustées de manière individuelle en fonction des besoins du patient (voir également rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 et à la rubrique 4.4.

Chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé une production d'anticorps anti-IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut provoquer une anaphylaxie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Précautions d'emploi

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

- ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter le produit lentement (0,3 ml/kg/h, ce qui correspond à 0,005 ml/kg/min),
- sont soigneusement surveillés à la recherche de tout symptôme éventuel pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, la surveillance doit avoir lieu en milieu hospitalier pendant la première perfusion et pendant la première heure suivant la première perfusion, chez les patients n'ayant jamais reçu de l'immunoglobuline humaine normale, chez les patients passés d'un traitement par une autre IgIV ou lorsqu'un long délai s'est écoulé depuis la perfusion précédente, afin de détecter les éventuels effets indésirables. Tous les autres patients doivent être gardés en observation pendant au moins les 20 minutes suivant l'administration.

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

- une hydratation adéquate avant le début de la perfusion d'IgIV,
- la surveillance de la diurèse,
- la surveillance des taux sériques de créatinine,
- la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas d'effet indésirable, la vitesse de perfusion doit être réduite ou la perfusion doit être arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

Réaction à la perfusion

Certains effets indésirables (p. ex. céphalées, rougeur, frissons, myalgies, respiration sifflante, tachycardie, lombalgie, nausées et hypotension) peuvent être liés à la vitesse de perfusion. La vitesse de perfusion recommandée indiquée à la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement respectée. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter les éventuels symptômes.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment

- chez les patients recevant pour la première fois de l'immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lorsqu'on change d'immunoglobuline humaine normale ou lorsqu'un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion
- chez les patients présentant une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut survenir chez les patients

- présentant des IgA non détectables avec des anticorps anti-IgA
- qui avaient toléré un traitement antérieur par l'immunoglobuline humaine normale

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être instauré.

Thromboembolie

Il existe des preuves cliniques d'une association entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde, qui semblent associés à une augmentation relative de la viscosité du sang suite à l'afflux important d'immunoglobuline chez les patients à risque. La prudence est de rigueur au cours de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants pour les événements thrombotiques (tels que l'âge avancé, l'hypertension artérielle, le diabète et des antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, chez les patients avec des affections thrombophiliques acquises ou héréditaires, les patients subissant des périodes d'immobilisation prolongée, les patients ayant une hypovolémie sévère, les patients atteints de maladies associées à une augmentation de la viscosité du sang).

Chez les patients à risque d'effets indésirables thromboemboliques, les produits à base d'IgIV doivent être administrés à la vitesse de perfusion et à la dose les plus faibles possible.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, notamment une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, une surcharge pondérale, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients présentant un risque potentiel de survenue d'insuffisance rénale aiguë, puis ces paramètres doivent être réévalués à intervalles appropriés. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent

être administrées à la vitesse de perfusion et à la dose les plus faibles possible. En cas d'insuffisance rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.

Alors que des cas de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë ont été associés à l'utilisation de nombreux produits à base d'IgIV autorisés contenant des excipients divers tels que sucrose, glucose et maltose, les produits contenant du sucrose (saccharose) comme stabilisateur représentaient une part disproportionnée du nombre total de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits à base d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Intratect 100 g/l ne contient pas de sucrose (saccharose), de maltose ni de glucose.

Méningite aseptique

Des cas de méningite aseptique ont été associés au traitement par IgIV.

Le syndrome apparaît généralement dans les quelques heures ou dans les 2 jours qui suivent le traitement par IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien sont souvent positives avec une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, principalement de type granulocytaire, et une élévation des taux de protéines allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.

La méningite aseptique peut survenir plus fréquemment en cas d'association avec un traitement par IgIV à forte dose (2 g/kg).

Les patients présentant ces signes et symptômes doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi, incluant des analyses du LCR, afin d'exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné la rémission de la méningite aseptique dans les jours qui ont suivi, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les produits à base d'IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et induire, *in vivo*, le recouvrement des globules rouges par l'immunoglobuline, ce qui provoque une réaction directe positive à l'antiglobuline (test de Coomb) et, rarement, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se produire après un traitement par IgIV en raison d'une augmentation de la séquestration des globules rouges (GR). Les patients recevant des IgIV doivent être surveillés en vue de détecter les signes cliniques et les symptômes d'une hémolyse (voir rubrique 4.8).

Neutropénie/leucopénie

Une diminution transitoire du nombre de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévère, ont été rapportés après un traitement par IgIV. Cet effet survient typiquement dans les heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutif dans un délai de 7 à 14 jours.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel ou TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*)

Des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Le TRALI se caractérise par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI apparaissent typiquement pendant une transfusion ou dans les 6 heures suivant une transfusion, souvent dans un délai de 1 à 2 heures. Par conséquent, l'apparition de ces symptômes doit être surveillée chez les patients recevant des IgIV et la perfusion doit être immédiatement arrêtée en cas d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est un état pouvant engager le pronostic vital qui nécessite une prise en charge immédiate en unité de soins intensifs.

Interférence avec les tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobulines, l'élévation transitoire de divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut se traduire par des résultats faux positifs aux tests sérologiques.

La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires, p. ex. A, B D, peut interférer avec certains tests sérologiques de détection d'anticorps érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct).

Agents transmissibles

Les mesures classiques de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont notamment la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des pools de plasma au moyen de marqueurs spécifiques de l'infection, et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus. En dépit de ces mesures, lorsque des médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue. Cela s'applique également aux virus et autres pathogènes inconnus ou émergents.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). Les mesures prises pourraient avoir une efficacité limitée contre des virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.

Une expérience clinique rassurante est disponible concernant l'absence de transmission du virus de l'hépatite A ou du parvovirus B19 par les immunoglobulines et on estime également que la teneur en anticorps contribue de manière importante à la sécurité virale.

Population pédiatrique

Les mises en garde et les précautions d'utilisation signalées pour les adultes doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

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

Vaccins à virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut altérer, pendant une période d'au moins 6 semaines à 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après l'administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant la vaccination par un vaccin à virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister pendant jusqu'à 1 an. Les patients recevant un vaccin contre la rougeole doivent donc faire contrôler leur statut d'anticorps.

Diurétiques de l'anse

Éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse

Population pédiatrique

On s'attend à ce que les interactions mentionnées pour les adultes puissent également survenir au sein de la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie au cours d'études cliniques contrôlées et ce médicament doit donc être administré avec prudence chez la femme enceinte ou la mère qui allaite. Il a été démontré que les produits à base d'IgIV traversent le placenta de manière plus importante au cours du troisième trimestre. L'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines indique qu'aucun effet néfaste sur l'évolution de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né n'est à prévoir.

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. On ne s'attend à aucun effet négatif sur les nouveau-nés/enfants allaités.

Fertilité

L'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines indique qu'il ne devrait y avoir aucun effet néfaste sur la fertilité.

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

Intratect 100 g/l a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre qu'ils disparaissent avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables provoqués par les immunoglobulines humaines normales comprennent (par ordre décroissant de fréquence) (voir également rubrique 4.4) :

- frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, tension artérielle faible et lombalgies modérées
- réactions hémolytiques réversibles ; en particulier chez les patients dont le groupe sanguin est A, B ou AB, et (rarement) anémie hémolytique nécessitant une transfusion
- (rarement) chute brutale de la tension artérielle et, dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait présenté aucune réaction d'hypersensibilité au cours d'une administration antérieure
- (rarement) réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané – fréquence indéterminée)
- (très rarement) réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
- cas de méningite aseptique réversible
- cas d'augmentation des taux sériques de créatinine et/ou survenue d'une insuffisance rénale aiguë
- cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Pour des informations de sécurité relatives aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

Effets indésirables médicamenteux suspectés rapportés au cours des essais cliniques menés à terme : Trois études cliniques ont été réalisées avec Intratect (50 g/l) : deux chez des patients atteints d'immunodéficience primaire (IDP) et une chez des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI). Au cours des deux études traitant de l'IDP, 68 patients au total ont été traités par Intratect (50 g/l) et évalués en termes de sécurité. La période de traitement était de respectivement 6 et 12 mois. L'étude traitant du PTI a été réalisée chez 24 patients. Ces 92 patients ont reçu au total 830 perfusions d'Intratect (50 g/l), ayant mené à l'enregistrement d'un total de 51 effets indésirables médicamenteux (EIM).

Une étude clinique a été réalisée avec Intratect 100 g/l chez des patients atteints d'IDP. Trente (30) patients ont été traités par Intratect 100 g/l pendant 3 à 6 mois et évalués en termes de sécurité. Ces 30 patients ont reçu au total 165 perfusions d'Intratect 100 g/l, dont au total 19 perfusions (11,5%) ont été associées à des effets indésirables médicamenteux (EIM).

La majorité de ces EIM étaient légers à modérés et spontanément résolutifs. Aucun EIM grave n'a été observé au cours des études.

Le tableau présenté ci-dessous a été élaboré selon la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et niveau Terme Préféré).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence des effets indésirables médicamenteux (EIM) au cours des études cliniques réalisées avec Intratect (50 g/l), dans les indications IDP et PTI (fréquences calculées respectivement par perfusions administrées [n = 830] et par patients traités [n = 92])

Classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO)	Effet indésirable (Terme préféré MedDRA)	Fréquence selon le nombre de perfusions administrées (n = 830)	Fréquence selon le nombre de patients traités (n = 92)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse (légère)	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent	Très fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension artérielle, thrombophlébite superficielle	Peu fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleur gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption papuleuse	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent	Très fréquent
	Frissons, sensation de chaleur	Peu fréquent	Fréquent
Investigations	Augmentation de la température corporelle, test de Coombs (indirect et direct) positif	Peu fréquent	Fréquent

Fréquence des effets indésirables médicamenteux (EIM) au cours d'une étude clinique réalisée avec Intratect 100 g/l, dans l'indication IDP (fréquences calculées respectivement par perfusions administrées [n = 165] et par patients traités [n = 30])

Classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO)	Effet indésirable (Terme préféré MedDRA)	Fréquence selon le nombre de perfusions administrées (n = 165)	Fréquence selon le nombre de patients traités (n = 30)
Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion	Fréquent	Fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent	Fréquent
	Troubles sensitifs	Peu fréquent	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	Hyperémie, hypertension	Peu fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleurs abdominales	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peau douloureuse, éruption cutanée	Peu fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, douleurs dorsales, douleurs osseuses	Fréquent	Fréquent
	Myalgies	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	Fréquent	Très fréquent
	Fatigue, frissons, hypothermie	Peu fréquent	Peu fréquent

Détails des autres effets indésirables spontanément signalés :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections cardiaques : angor

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons

Affections du système immunitaire : choc anaphylactique, réaction allergique

Investigations : diminution de la tension artérielle

Affections musculo-squelettiques et systémiques : dorsalgies

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée NSA

Affections vasculaires : choc

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables signalés pour Intratect sont ceux du profil prévu pour les immunoglobulines humaines normales.

Population pédiatrique

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables au sein de la population pédiatrique soient les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Un surdosage peut conduire à une surcharge hydrique et à une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. Elle est habituellement préparée à partir d'un pool de plasma regroupant au moins 1000 dons. Elle a une distribution des sous-classes d'immunoglobuline G étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif. L'administration de doses adéquates de ce médicament permet de normaliser des taux d'immunoglobuline G anormalement faibles.

Le mécanisme d'action dans des indications autres que le traitement de substitution n'est pas complètement élucidé, mais il fait intervenir des effets immunomodulateurs.

Population pédiatrique

On s'attend à ce que les propriétés pharmacodynamiques au sein de la population pédiatrique soient les mêmes que chez les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après l'administration intraveineuse. Elle se distribue relativement rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et l'équilibre est atteint entre le compartiment intravasculaire et le compartiment extravasculaire après environ 3 à 5 jours.

Intratect 100 g/l a une demi-vie d'environ 34 jours. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, en particulier en cas d'immunodéficience primaire.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. Les études de toxicité en administration répétée et les études de toxicité embryonnaire et fœtale ne sont pas possibles en raison de l'induction d'anticorps et de l'interférence avec les anticorps. Les effets du produit sur le système immunitaire du nouveau-né n'ont pas été étudiés.

Etant donné que l'expérience clinique ne laisse supposer aucun effet tumorigène ou mutagène des immunoglobulines, les études expérimentales, en particulier dans les espèces hétérologues, ne sont pas considérées comme étant nécessaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, y compris tout autre produit à base d'IgIV.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

A utiliser immédiatement après première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml, 50 ml, 100 ml ou 200 ml de solution dans un flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'un opercule (aluminium).

Emballage contenant 1 flacon de 10 ml, 50 ml, 100 ml ou 200 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante ou à la température corporelle avant l'utilisation.
La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions qui sont troubles ou qui présentent des dépôts ne doivent pas être utilisées.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Allemagne
Tél.: (49) 6103 801 0
Fax : (49) 6103 801 150
Email : mail@biotest.com

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2020