

MENTIONS LEGALES

INTRATECT 50 g/L, solution pour perfusion

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INTRATECT 50 g/L, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Description générale

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Composition qualitative et quantitative

Un mL contient :

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

Chaque flacon de 20 mL contient : 1 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 50 mL contient : 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 mL contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 mL contient : 10 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 900 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.

Le pH d'INTRATECT est de 5,0 – 5,6 et l'osmolalité de 250-350 mOsmol/kg.

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 :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps.

- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit **un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré**, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/L.

*** DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques**
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 par IgIV doit être instauré et contrôlé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles du système immunitaire.

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 déficits immunitaires primitifs

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 tranche d'âge. Un délai de 3 à 6 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 3 à 4 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 en fonction de 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.

Traitement de substitution dans les déficits immunitaires secondaires (tels que définis 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 en fonction de 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.

Immunomodulation en cas de :

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 les 3 jours,
- 0,4 g/kg par jour, à administrer chaque jour pendant 2 à 5 jours.

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025– V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L

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 de 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 réparti 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 du médecin 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 du médecin 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 perfusions
Traitement de substitution		
Déficits immunitaires primitifs	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
Déficits immunitaires secondaires (tels que définis 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 dans les 3 jours. 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
	Dose initiale :	

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025– V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	2 g/kg	en doses réparties sur 2 à 5 jours
	Dose d'entretien : 1 g/kg	toutes les 3 semaines en doses réparties sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale : 2 g/kg	en doses réparties sur 2 à 5 jours consécutifs
	Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines, en doses réparties 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 doit être 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 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.

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 :

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025– V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L

- ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par administrer 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 et de garantir qu'un traitement d'urgence peut être administré immédiatement en cas de problèmes. 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 liée 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 et d'une observation attentive 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 active ou une inflammation chronique sous-jacente

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut survenir chez les patients :

- présentant des anticorps anti-IgA avec IgA non détectables
- 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.

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025– V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L

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 saccharose, glucose et maltose, les produits contenant du 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 ne contient pas de 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 (LCR) sont souvent positives avec une pléiocytose 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 (GR) par l'immunoglobuline, ce qui provoque une réaction directe positive à l'antiglobuline (test de Coombs) et, rarement, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se produire après un traitement par IgIV en raison d'une augmentation de la séquestration des 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.

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025– V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L

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 (VHA) et le parvovirus B19.

Une expérience clinique rassurante est disponible concernant l'absence de transmission du VHA 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 spéciales et précautions d'emploi mentionnées pour les adultes doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

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

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. Il a été démontré que les produits à base d'IgIV traversent le placenta, de manière plus importante

pendant le 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

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 mère qui allaite. 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 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), indications IDP et PTI (les fréquences sont 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 (TP))	Fréquence <i>Selon le nombre de perfusions administrées (n=830)</i>	Fréquence <i>Selon le nombre de patients traités (n=92)</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse (légère)	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent	Très fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension, thrombophlébite superficielle	Peu fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash papuleux	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent	Très fréquent
	Frissons, sensation de chaud	Peu fréquent	Fréquent
Investigations	Température augmentée, 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, indication IDP (les fréquences sont 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 (TP))	Fréquence <i>Selon le nombre de perfusions administrées (n=165)</i>	Fréquence <i>Selon le nombre de patients traités (n=30)</i>
Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion	Fréquent	Fréquent
	Hypersensibilité	Peu fréquent	Fréquent

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025- V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L

Classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO)	Effet indésirable (terme préféré MedDRA (TP))	Fréquence <i>Selon le nombre de perfusions administrées (n=165)</i>	Fréquence <i>Selon le nombre de patients traités (n=30)</i>
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent	Fréquent
	Trouble sensoriel	Peu fréquent	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	Hyperhémie, hypertension	Peu fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleur abdominale	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Douleur de peau, rash	Peu fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgie, douleur osseuse	Fréquent	Fréquent
	Myalgie	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gêne	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 : Angine de poitrine

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Frissons

Affections du système immunitaire : Choc anaphylactique, réaction allergique

Investigations : Pression artérielle diminuée

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Dorsalgie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée SAI

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-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 enfants en bas âge, 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 donneurs. 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

Absorption

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et complètement biodisponible dans la circulation du receveur après l'administration intraveineuse.

Distribution

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.

Elimination

INTRATECT a une demi-vie d'environ 27 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

20 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 20 mL, 50 mL, 100 mL ou 200 mL de solution.

Emballage contenant 3 flacons de 200 mL de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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 à 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

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

- 34009 302 428 2 7 : 20 ml de solution en flacon (verre), boîte de 1.

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025- V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L

- 34009 302 428 4 1 : 50 ml de solution en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 302 428 5 8 : 100 ml de solution en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 302 428 6 5 : 200 ml de solution en flacon (verre), boîte de 1.

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

25/11/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/02/2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Agréé aux collectivités et assurés sociaux.

Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.

Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.
Prix HT : 100 mL : 326,250 € - 200mL : 652,500 €.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu> et sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé <http://ansm.sante.fr/>.

*Pour tout besoin : **réclamation qualité produit, déclaration d'un évènement indésirable, demande d'information médicale** et numéro d'appel d'urgence, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable : + 33 (0)1 53 53 08 70 ou infomed.gf@grifols.com*

Pour obtenir des informations sur le traitement de vos données personnelles, consultez notre politique de confidentialité « Relations avec les professionnels de la santé et contacts commerciaux » sur www.grifols.com

Si vous souhaitez transmettre une observation sur la qualité de l'information promotionnelle, veuillez-vous adresser à notre pharmacien responsable par mail : qualitevm@grifols.com Grifols France s'engage à respecter la "Charte pour l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments" et le référentiel de certification associé. Toutes les personnes employées par Grifols France et exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à la disposition des professionnels de santé rencontrés pour leur présenter les règles de déontologie formalisées par Grifols France et répondre à leurs questions à ce sujet. Ces règles de déontologie se trouvent également sur le site : www.grifols.com. De plus, ces personnes peuvent remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.

DATE DE MISE A JOUR DES INFORMATIONS PRODUIT : FEVRIER 2024

DATE DE MISE A JOUR DES MENTIONS LÉGALES : JANVIER 2025– V.1 REF 2501-v.1_ML INTRATECT 50 g/L