

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Privigen 100 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)*

1 ml contient :

Immunoglobuline humaine normale 100 mg
(dont au moins 98 % sont des IgG)

Chaque flacon de 25 ml de solution contient : 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

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

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

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

Chaque flacon de 400 ml de solution contient : 40 g d'immunoglobuline humaine normale

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

IgG₁ 69 %

IgG₂ 26%

IgG₃ 3 %

IgG₄ 2 %

La teneur maximale en IgA est de 25 microgrammes/ml.

*Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient à effet notoire :

Privigen contient environ 250 mmol/l (de 210 à 290) de L-proline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

La solution est claire ou légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

Privigen est isotonique avec une osmolalité approximative de 320 mOsmol/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de substitution chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections graves ou récurrentes, en échec d'un traitement antibiotique et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré, soit un taux d'IgG sériques <4 g/l.

* DPAS = Défaut d'augmentation du titre d'anticorps IgG (< à 2 fois le titre initial) après vaccination anti-pneumococcique polysaccharidique et à antigènes polypeptidiques

Traitement immunomodulateur chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de :

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical, afin de corriger le nombre de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Maladie de Kawasaki (en lien avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2.).
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Les données cliniques disponibles sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez les enfants atteints de PIDC sont limitées.
- 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 des déficits immunitaires.

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

Dans le traitement de substitution, la dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. La dose basée sur le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients en sous-poids ou en surpoids.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement de substitution en cas de déficits immunitaires primitifs (DIP)

La posologie doit assurer un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l, ou conforme à l'intervalle de référence normal pour la classe d'âge. Trois à six mois sont nécessaires pour atteindre l'équilibre après l'instauration du traitement. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel (p. c.) en une seule administration, suivie d'au moins 0,2 g/kg de p. c. toutes les 3 à 4 semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux d'IgG résiduel de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg de p. c./mois. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'intervalle entre les administrations varie entre 3 et 4 semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en tenant compte de l'incidence de l'infection. Pour réduire le taux d'infections bactériennes, il peut être nécessaire d'augmenter le dosage et de viser des taux résiduels plus élevés.

Déficits immunitaires secondaires (tels que définis en 4.1)

La posologie doit assurer un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/l, ou conforme à l'intervalle de référence normal pour la classe d'âge. La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de p. c. 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 au besoin pour obtenir une protection optimale contre les infections ; une augmentation de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne développe pas d'infection.

Thrombocytopénie immune primaire (TIP)

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg de p. c. le jour 1 ; cette dose peut être renouvelée une fois dans les 3 jours.
- 0,4 g/kg de p. c. chaque jour pendant 2 à 5 jours.

Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de p. c./jour sur 5 jours (répétition possible du dosage en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

2,0 g/kg de p. c. administrés en dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement concomitant à base d'acide acétylsalicylique.

*Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)**

La dose initiale recommandée est de 2 g/kg de p. c. répartie sur 2 à 5 jours consécutifs, suivie par des doses d'entretien de 1 g/kg de p. c. sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, le traitement à long terme doit être soumis à la discrétion du médecin en fonction de la réponse du patient et de la réponse d'entretien. La posologie et les intervalles peuvent devoir être adaptés en fonction de l'évolution individuelle de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

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

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

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle. Si l'effet du traitement est insuffisant après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, la possibilité d'un traitement à long terme devra être laissée à la discrétion du médecin en fonction de la réponse du patient. La posologie et les intervalles peuvent être adaptés en fonction de l'évolution individuelle de la maladie.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence d'injection
Traitement de substitution		
Déficits immunitaires primitifs (DIP)	dose initiale : 0,4 - 0,8 g/kg de p. c. dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg de p. c.	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 6 g/l
Déficits immunitaires secondaires (tels que définis en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg de p. c.	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 6 g/l
Traitement immunomodulateur		
Thrombocytopénie immune primaire (TIP)	0,8 - 1 g/kg de p. c. ou 0,4 g/kg de p. c./j	le jour 1, éventuellement renouvelé une fois dans les 3 jours pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg de p. c./j	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg de p. c.	en dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)*	dose initiale : 2 g/kg de p. c. dose d'entretien : 1 g/kg de p. c.	répartie sur 2 à 5 jours toutes les 3 semaines sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	dose initiale : 2 g/kg p.c. dose d'entretien : 1 g/kg p.c. ou 2 g/kg p.c.	sur 2 à 5 jours consécutifs toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines sur 2 à 5 jours

*La dose est basée sur celle utilisée dans les études cliniques réalisées avec Privigen. La poursuite du traitement au-delà de 25 semaines doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme. La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle des adultes car pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des affections susmentionnées.

Atteinte hépatique

Aucune preuve n'est disponible pour exiger un ajustement de la dose.

Insuffisance rénale

Pas d'ajustement de la dose sauf si cela est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Personnes âgées

Pas d'ajustement de la dose sauf si cela est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

Privigen doit être perfusé par voie intraveineuse à un débit de perfusion initial de 0,3 ml/kg de p. c./h pendant environ 30 min. En cas de bonne tolérance (voir rubrique 4.4), le débit d'administration peut être progressivement augmenté jusqu'à 4,8 ml/kg de p. c./h.

Chez les patients atteints de DIP qui ont bien toléré la perfusion à un débit de 4,8 ml/kg de p.c. /h, le débit peut être progressivement augmenté jusqu'à un débit maximal de 7,2 ml/kg de p. c./h.

Si une dilution avant administration est désirée, Privigen peut-être dilué avec une solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml (5 %). Pour les instructions, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Les patients souffrant d'un déficit sélectif en IgA qui ont développé des anticorps contre les IgA, comme l'administration d'un produit contenant des IgA, peuvent provoquer une anaphylaxie. Patients souffrant d'hyperprolémie de type I ou II.

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.

Certains effets indésirables sévères peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement suivi. Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- en cas de débit de perfusion élevé,
- chez les patients atteints d'une hypogammaglobulinémie ou d'une agammaglobulinémie présentant ou non un déficit en IgA
- chez les patients recevant pour la première fois de l'immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou lorsqu'il s'est écoulé une longue période depuis la dernière perfusion.

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

- ne sont pas hypersensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter lentement le produit (0,3 ml/kg de p. c./h),
- sont étroitement surveillés à la recherche de tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion. Plus particulièrement, afin de détecter des effets indésirables potentiels, les patients recevant pour la première fois des immunoglobulines humaines normales, les patients passant d'une autre IgIV à celle-ci ou dont la dernière perfusion remonte à longtemps doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant la première heure qui suit la fin de cette première perfusion. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

En cas d'effet indésirable, le débit d'administration doit être ralenti ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la gravité des effets indésirables.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert

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

Dans le cas des patients souffrant de diabète sucré et nécessitant une dilution de Privigen pour obtenir des concentrations plus faibles, la présence de glucose dans la solution de dilution recommandée doit être prise en compte.

Hypersensibilité

Les vraies réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent se produire chez les patients présentant des anticorps anti-IgA.

L'administration d'IgIV n'est pas indiquée chez les patients atteints d'un déficit sélectif en IgA lorsque ce déficit est la seule anomalie notable.

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut induire une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactoïde, même chez des patients ayant présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.

En cas de choc, un traitement médical standard pour le choc doit être mis en œuvre.

Anémie hémolytique

Les médicaments à base d'IgIV peuvent contenir des anticorps à des groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et d'induire le recouvrement in vivo des globules rouges par des immunoglobulines ce qui entraîne une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. L'anémie hémolytique peut se développer suite à un traitement par IgIV en raison de la séquestration accrue de globules rouges. Le processus de fabrication de Privigen inclut une étape de chromatographie d'immunoaffinité (IAC), qui réduit spécifiquement les anticorps des groupes A et B dans le sang (isoagglutinines A et B). Les données cliniques obtenues avec Privigen fabriqué avec l'étape d'IAC montrent des réductions statistiquement significatives de l'anémie hémolytique (voir rubrique 4.8, rubrique 5).

Des cas isolés d'insuffisance/de dysfonctionnement rénal lié à l'hémolyse ou de coagulation intravasculaire disséminée et de décès se sont produits.

Les facteurs de risque suivants sont associés à l'apparition d'une hémolyse : doses élevées, qu'elles soient administrées en une seule fois ou réparties sur plusieurs jours ; groupe sanguin autre que O ; et état inflammatoire sous-jacent. Cette réaction ayant été fréquemment rapportée chez les patients dont le groupe sanguin est différent de O recevant des doses élevées pour des indications autres que les DIP, une vigilance accrue est recommandée. Une hémolyse n'a été que rarement signalée chez les patients recevant un traitement de substitution pour les DIP.

Les receveurs d'IgIV doivent être suivis pour déceler les signes cliniques et les symptômes d'une hémolyse éventuelle. Si des signes et/ou des symptômes d'hémolyse se développent pendant ou après une perfusion d'IgIV, un arrêt du traitement doit être envisagé par le médecin traitant (voir aussi rubrique 4.8).

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Un syndrome de méningite aseptique a été associé à l'administration d'IgIV. Le syndrome commence habituellement plusieurs heures à 2 jours après le traitement par IgIV. Les analyses du liquide céphalorachidien donnent souvent des résultats positifs, avec une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, majoritairement de type granulocytaires, et des taux élevés de protéines allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.

Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas d'administration de doses élevées (2 g/kg de p. c.) d'IgIV.

Les patients présentant de tels signes et symptômes doivent subir un examen neurologique approfondi, y compris des études sur le LCR, afin d'exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission du SMA en plusieurs jours, sans séquelles.

Maladie thromboembolique

L'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des réactions thrombo-emboliques telles qu'un infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde est cliniquement reconnue et probablement liée à une augmentation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobulines chez les patients à risque. La prudence est de mise lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez des patients obèses ou présentant des facteurs de risques thrombotiques pré-existants (tels que l'âge avancé, l'hypertension, le diabète sucré et les antécédents de maladies vasculaires ou d'épisodes thrombotiques) et patients atteints de troubles thrombo-emboliques acquis ou héréditaires, subissant des périodes d'immobilisation prolongées, sévèrement hypovolémiques ou souffrant de maladies entraînant une élévation de la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant un risque de réaction thrombo-embolique, les IgIV doivent être administrées au débit de perfusion et à la dose les plus faibles possibles, sur la base du jugement clinique.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, par exemple une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une 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 considérés comme présentant un risque potentiel accru de développer une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau à des intervalles appropriés.

En cas d'atteinte rénale, l'arrêt de l'administration d'IgIV doit être envisagé. Bien que ces cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant en représentent la plus large part. Chez les patients à risque, l'utilisation de médicaments à base d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. Privigen ne contient pas de saccharose, de maltose ni de glucose.

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées au débit de perfusion et à la dose les plus faibles possibles, sur la base du jugement clinique.

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI *Transfusion Related Acute Lung Injury*)

Chez les patients recevant des IgIV, il y a eu quelques rapports d'œdèmes pulmonaires aigus non cardiogènes [TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*)]. Le TRALI se caractérise par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, de la fièvre et une hypotension. Les symptômes typiques du TRALI se développent généralement pendant ou dans les 6 heures suivant une transfusion, souvent dans les 1 à 2 heures. Par conséquent, les receveurs d'IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être immédiatement arrêtée en cas de réactions pulmonaires indésirables. Le TRALI est une affection potentiellement mortelle qui nécessite une prise en charge immédiate par une unité de soins intensifs.

Interférence avec des tests sérologiques

Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration des divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'anticorps contre les globules rouges, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct).

Agents transmissibles

Privigen est fabriqué à partir de plasma humain. Les mesures habituelles de prévention des infections dues à l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que l'intégration d'étapes efficaces d'inactivation/élimination virale au processus de fabrication. Malgré cela la possibilité d'une transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des 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), ainsi que les virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante ne rapportant pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines et l'on assume que les anticorps présents contribuent fortement à la sécurité virale.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 2,3 mg de sodium par 100 ml, ce qui équivaut à 0,12 % de la dose journalière maximale de 2 g de sodium recommandée par l'OMS pour un adulte.

Population pédiatrique

Bien que les données disponibles soient limitées, les mêmes mises en garde, précautions et facteurs de risque doivent s'appliquer à la population pédiatrique. Les rapports de pharmacovigilance montrent que les indications nécessitant un traitement par de fortes doses d'IgIV chez l'enfant, en particulier la maladie de Kawasaki, sont associées à une augmentation du signalement de réactions hémolytiques par rapport aux autres indications d'IgIV chez l'enfant.

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

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut entraver pour une période d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an. Par conséquent, il est nécessaire de contrôler la teneur en anticorps chez les patients vaccinés contre la rougeole.

Diurétiques de l'anse

Éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

Population pédiatrique

Bien que les données disponibles soient limitées, il est attendu que les mêmes interactions puissent se produire dans la population pédiatrique.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés, et par conséquent ce médicament doit être administré avec précaution chez la femme enceinte ou allaitant. Les IgIV traversent la barrière placentaire, essentiellement à compter du

troisième trimestre de grossesse. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur la grossesse, ou pour le fœtus et le nouveau-né.

Des études expérimentales sur l'excipient L-proline effectuées chez les animaux n'ont démontré aucune toxicité directe ou indirecte au cours de la grossesse, ou sur le développement embryonnaire et fœtal.

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né des agents pathogènes qui pénètrent dans l'organisme par les muqueuses.

Fécondité

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fécondité n'est attendu.

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

Privigen a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, par exemple la survenue d'étourdissements (voir rubrique 4.8). Les patients qui ressentent des effets secondaires pendant le traitement doivent attendre qu'ils disparaissent avant de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'intolérance de type frissons, céphalée, étourdissements, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, faible pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement en relation avec l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales, peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningites aseptiques réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales.

Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez des patients, particulièrement chez ceux des groupes sanguins A, B, et AB lors du traitement immunomodulateur. Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut survenir suite à l'administration de fortes doses d'IgIV (voir rubrique 4.4).

Une élévation de la créatininémie et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées.

Très rarement : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) et réactions thromboemboliques telles que infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Tableau des effets indésirables

Sept études cliniques ont été menées avec Privigen, incluant des patients atteints de DIP, de TIP et de PIDC. Dans l'étude pivot DIP, 80 patients ont été inclus et traités par Privigen, 72 d'entre eux ont terminé les 12 mois de traitement. Dans l'étude d'extension DIP, 55 patients ont été inclus et traités par Privigen. Une autre étude clinique a inclus 11 patients atteints de DIP au Japon. Deux études TIP ont été menées chez 57 patients chacune. Deux études PIDC ont été respectivement menées chez 28 et 207 patients.

La plupart des effets indésirables (EI) observés dans les sept études cliniques étaient d'intensité légère à modérée.

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des effets indésirables (EI) observés au cours des sept études cliniques selon la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC), termes préconisés (TP) et fréquence.

Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$). La fréquence des effets indésirables observés post-AMM est inconnue.

Dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Classes de systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Effets indésirables	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Infections et infestations	Méningite aseptique	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, hémolyse (y compris anémie hémolytique) ^β , leucopénie	Fréquent	Peu fréquent
	Anisocytose (y compris microcytose)	Peu fréquent	Peu fréquent
	Thrombocytose		Rare
	Diminution du nombre de neutrophiles	Inconnu	Inconnu
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent	Peu fréquent
	Choc anaphylactique	Inconnu	Inconnu
Affections du système nerveux	Céphalées (y compris céphalées dues à une sinusite, migraine, sensation d'inconfort au niveau de la tête, céphalées de tension)	Très fréquent	Très fréquent
	Étourdissements (y compris vertiges)	Fréquent	Peu fréquent
	Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
	Tremblements		Rare
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie	Peu fréquent	Rare
Affections vasculaires	Hypertension, bouffées congestives (y compris bouffées de chaleur, hyperémie)	Fréquent	Peu fréquent
	Hypotension		Rare
	Événements thromboemboliques, vascularites (y compris trouble vasculaire périphérique)	Peu fréquent	Rare
	Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel	Inconnu	Inconnu
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée (y compris douleurs dans la poitrine, sensation d'inconfort dans la poitrine, respiration douloureuse)	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhées	Fréquent	Fréquent
	Douleur abdominale		Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	Fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Affections de la peau (y compris rash, prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse, érythème, exfoliation cutanée)	Fréquent	Fréquent

Classes de systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Effets indésirables	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies (y compris spasmes musculaires, rigidité musculo-squelettique, douleurs musculo-squelettiques)	Fréquent	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie, augmentation de la créatininémie	Peu fréquent	Rare
	Insuffisance rénale aiguë	Inconnu	Inconnu
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs (y compris douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités, arthralgie, douleurs de la nuque, douleur faciale), fièvre (y compris frissons), syndrome pseudo-grippal (y compris rhinopharyngite, douleur pharyngolaryngée, vésicule oropharyngée, dysphagie)	Très fréquent	Fréquent
	Fatigue		Fréquent
	Asthénie (y compris faiblesse musculaire)	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur au site d'injection (y compris inconfort au site de perfusion)	Peu fréquent	Rare
Investigations	Diminution de l'hémoglobine (y compris diminution du nombre de globules rouges, diminution de l'hématocrite), test (direct) de Coombs positif, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine	Fréquent	Peu fréquent

^β La fréquence est calculée sur la base d'études réalisées avant l'intégration de l'étape de réduction des isoagglutinines par chromatographie d'immunoaffinité (IAC) dans la production de Privigen. Une étude de sécurité post-AMM (PASS), « Utilisation de Privigen et anémie hémolytique chez les adultes et les enfants et profil de sécurité de Privigen chez les enfants atteints de PIDC – Étude observationnelle de cohorte basée à l'hôpital aux Etats-Unis », a évalué les données de 7 759 patients ayant reçu Privigen après IAC, identifiant 4 cas d'anémie hémolytique, et de 9 439 patients ayant reçu Privigen avant IAC (situation initiale), identifiant 47 cas d'anémie hémolytique, une réduction statistiquement significative de 89 % du taux global d'anémie hémolytique probable a été démontrée, sur la base d'un rapport de taux d'incidence de 0,11 ajusté en fonction du contexte patient hospitalisé/ambulatoire, de l'âge, du sexe, de la dose de Privigen et de l'indication de l'utilisation de Privigen (valeur p unilatérale < 0,01). Les cas probables d'anémie hémolytique ont été définis par un code de sortie d'hôpital de la Classification Internationale des Maladies (CIM)-9 ou CIM-10 spécifique à l'anémie hémolytique. Les cas possibles d'anémie hémolytique consistaient en une réaction transfusionnelle non spécifiée identifiée par les codes de sortie CIM-9 ou CIM-10 ou par l'examen des descriptions des frais hospitaliers en association temporelle avec une haptoglobine, un test d'antiglobuline direct ou une antiglobuline indirecte effectuée dans le cadre du bilan de l'anémie hémolytique.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles et pour des informations supplémentaires sur les facteurs de risque, voir la rubrique 4.4

Population pédiatrique

Au cours d'études cliniques sur Privigen menées chez les patients pédiatriques, aucune différence n'a été observée entre les enfants et les adultes quant à la fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables. Les rapports de pharmacovigilance indiquent que sur l'ensemble des effets indésirables

observés, la proportion des cas d'hémolyse chez l'enfant est légèrement supérieure à celle observée chez l'adulte. Voir la rubrique 4.4 pour des informations sur les facteurs de risque et les recommandations en matière de surveillance.

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risque, y compris les patients âgés ou souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antisérums et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales pour administration intravasculaire, code ATC : J06BA02.

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement de l'immunoglobuline G (IgG) avec un large spectre d'anticorps contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, elle est préparée à partir de pools de plasmas provenant d'un minimum de 1 000 donateurs. La répartition des sous-classes d'immunoglobuline G est étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G, et aident ainsi à lutter contre les infections. Le mécanisme d'action pour les indications autres que le traitement de substitution n'est pas totalement élucidé, il comprend toutefois des effets immunomodulateurs.

La sécurité et l'efficacité de Privigen ont été évaluées dans 7 études prospectives multicentriques ouvertes et à un seul bras menées en Europe (études TIP, DIP et PIDC), au Japon (études DIP et PIDC) et aux États-Unis (études DIP et PIDC).

Des données de sécurité supplémentaires ont été recueillies dans une étude de sécurité post-AMM (PASS), une étude multicentrique observationnelle menée aux États-Unis chez des patients présentant diverses affections immunologiques.

DIP

L'étude pivot DIP comprenait un total de 80 patients âgés de 3 à 69 ans. 19 enfants (de 3 à 11 ans), 12 adolescents (de 12 à 16 ans) et 49 adultes ont été traités avec Privigen pendant 12 mois. 1038 perfusions ont été administrées, 272 (chez 16 patients) au cours du schéma thérapeutique de 3 semaines et 766 (chez 64 patients) au cours du schéma thérapeutique de 4 semaines. Les doses médianes administrées au cours des schémas thérapeutiques de 3 semaines et de 4 semaines étaient pratiquement identiques (428,3 versus 440,6 mg IgG/kg de p.c.).

L'étude d'extension DIP comprenait un total de 55 patients âgés de 4 à 81 ans. 13 enfants (de 3 à 11 ans), 8 adolescents (de 12 à 15 ans) et 34 adultes ont été traités avec Privigen pendant 29 mois. 771 perfusions ont été administrées et la dose médiane administrée était de 492,3 mg IgG/kg de p.c.

TIP

Dans l'étude pivot TIP, un total de 57 patients âgés de 15 à 69 ans ont été traités avec 2 perfusions de Privigen pour un total de 114 perfusions. La dose programmée de 1 g/kg de p.c. par perfusion a été rigoureusement respectée chez tous les patients (dose médiane de 2 g IgG/kg de p.c.).

Dans la seconde étude TIP, 57 patients atteints de TIP (seuil plaquettaire $\leq 30 \times 10^9 / l$) âgés de 18 à 65 ans ont été traités avec 1g/kg de p.c. de Privigen. Le jour 3 les patients pouvaient recevoir une deuxième dose de 1g/kg de p.c., pour les patients présentant une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9 / l$ au jour 3 cette deuxième dose était obligatoire. Dans l'ensemble, chez 42 sujets (74%) la numération plaquettaire a augmenté au moins une fois à $\geq 50 \times 10^9 / l$ dans les 6 jours après la première perfusion, ce qui était dans l'intervalle attendu. Une deuxième dose chez les sujets présentant une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9 / l$ après la première dose fournit un bénéfice en terme d'augmentation plus importante et plus durable de la numération plaquettaire par rapport à une dose unique. Chez les sujets présentant une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9 / l$ après la première dose, 30% ont montré une réponse plaquettaire $\geq 50 \times 10^9 / l$ après la seconde dose obligatoire.

PIDC

Dans le cadre de la première étude PIDC, étude prospective multicentrique menée en ouvert (étude PRIMA - *Privigen impact on mobility and autonomy*, impact de Privigen sur la mobilité et l'autonomie), 28 patients (13 patients ayant préalablement reçu une IgIV et 15 patients non) ont été traités par Privigen à la dose de charge de 2 g/kg de p. c. sur 2 à 5 jours suivie de 6 doses d'entretien de 1 g/kg de p. c. sur 1 à 2 jours toutes les trois semaines. Chez les patients précédemment traités par IgIV, le traitement a été interrompu jusqu'à ce qu'une détérioration soit confirmée, avant de commencer le traitement par Privigen. Sur l'échelle INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*, cause et traitement des neuropathies inflammatoires) de 10 points ajustée, une amélioration cliniquement significative d'au moins 1 point entre la valeur initiale et la valeur mesurée à la 25^e semaine de traitement a été observée chez 17 des 28 patients. Le taux de répondeurs mesuré à partir de l'échelle INCAT était de 60,7 % (intervalle de confiance à 95 % : [42,41 ; 76,4]). Au total, 9 patients ont répondu après avoir reçu la dose d'induction initiale à la semaine 4 et 16 patients ont répondu à la semaine 10.

La force musculaire, telle que mesurée par le score MRC (Medical Research Council) s'est améliorée de 6,9 points chez l'ensemble des patients (intervalle de confiance à 95 % : [4,11 ; 9,75], de 6,1 points chez les patients précédemment traités (intervalle de confiance à 95 % : [2,72 ; 9,44]) et de 7,7 points chez les patients non traités (intervalle de confiance à 95 % : [2,89 ; 12,44]). Le taux de répondeurs mesuré à partir de l'échelle MRC, c'est-à-dire le taux de patients présentant une augmentation d'au moins 3 points, était de 84,8 %. Ce taux de réponse a été similaire entre les patients précédemment traités (81,5 % [58,95 ; 100,00]) et non précédemment traités (86,7 % [69,46 ; 100,00]).

Chez les patients définis comme non répondeurs sur l'échelle INCAT, la force musculaire s'est améliorée de 5,5 points (intervalle de confiance à 95 % : [0,6 ; 10,2]) par rapport aux patients considérés comme répondeurs sur l'échelle INCAT (7,4 points ; intervalle de confiance à 95 % : [4,0 ; 11,7]).

Dans le cadre de la seconde étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle (*Polyneuropathy and Treatment with Hizentra*, étude PATH), 207 patients atteints de PIDC ont été traités par Privigen lors de la phase de pré-randomisation de l'étude. Les patients ayant préalablement reçu une IgIV pendant au moins 8 semaines et ayant une dépendance à l'IgIV confirmée par une détérioration clinique évidente lors d'une phase d'interruption de l'IgIV allant jusqu'à 12 semaines, ont été traités par Privigen à la dose de charge de 2 g/kg de p. c. suivie de 4 doses d'entretien de Privigen de 1 g/kg de p. c. toutes les trois semaines pendant 13 semaines.

Suite à la détérioration clinique observée lors de l'interruption de l'IgIV, l'amélioration clinique de la PIDC a été principalement définie par une diminution d'au moins 1 point du score INCAT ajusté. Les critères additionnels d'amélioration de la PIDC observés ont été une augmentation du score R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) d'au moins 4 points, une augmentation moyenne de la force de préhension d'au moins 8 kPa, ou une augmentation du score MRC total d'au moins 3 points. En résumé, 91% des patients (188 patients) ont montré une amélioration sur au moins l'un des critères précités à la 13^{ème} semaine.

En ajustant le score INCAT, le taux de réponse à la 13^{ème} semaine était de 72,9% (151 / 207 patients), avec 149 patients répondant dès la 10^{ème} semaine. Un total de 43 patients sur 207 atteint un meilleur score PIDC, évalué sur la base d'un score INCAT ajusté, par rapport à leur score PIDC au début de l'étude.

L'amélioration moyenne à la fin de la période de traitement comparée à la visite de référence était de 1,4 points dans l'étude PRIMA (1,8 chez les patients prétraités par une IgIV) et de 1,2 points dans l'étude PATH.

Dans l'étude PRIMA, le pourcentage global de répondeurs au score MRC (défini par une augmentation d'au moins 3 points) était de 85% (87% chez les patients non traités par une IgIV et 82% chez les patients pré-traités par une IgIV) et de 57% dans l'étude PATH. Dans l'étude PRIMA, le temps médian global de la première réponse sur la somme de scores MRC était de 6 semaines (6 semaines chez les patients non traités par une IgIV et 9,3 semaines chez les patients pré-traités par une IgIV) et de 3,6 semaines dans l'étude PATH. Dans l'étude PRIMA, la somme de scores MRC s'est améliorée de 6,9 points (7,7 points chez les patients non traités par une IgIV et 6,1 points chez les patients pré-traités par une IgIV) et de 3,6 points dans l'étude PATH.

Dans l'étude PRIMA la force de préhension de la main dominante s'est améliorée de 14,1 kPa (17,0 kPa chez les patients non traités par une IgIV et 10,8 kPa chez les patients pré-traités par une IgIV) et de 12,2 kPa dans l'étude PATH. Pour la main non-dominante, des résultats similaires ont été observés dans les 2 études PRIMA et PATH.

Les profils d'efficacité et de sécurité dans l'étude PRIMA et dans l'étude PATH chez les patients atteints de PIDC étaient globalement comparables.

Étude de sécurité post-AMM (PASS)

Dans une étude de sécurité post-AMM (PASS) ayant la forme d'une étude observationnelle de cohorte menée à l'hôpital, le risque d'anémie hémolytique après traitement par Privigen a été évalué chez des patients présentant diverses affections immunologiques entre le 1 janvier 2008 et le 30 avril 2019. Le risque d'anémie hémolytique a été évalué avant (situation initiale) et après la mise en œuvre d'une mesure de minimisation des risques, l'intégration de l'étape de chromatographie d'immunoaffinité (IAC) dans le processus de fabrication de Privigen. Les cas probables d'anémie hémolytique ont été définis par un code de sortie d'hôpital CIM-9 ou CIM-10 spécifique à l'anémie hémolytique. (Les cas possibles d'anémie hémolytique consistaient en une réaction transfusionnelle non spécifiée identifiée par les codes de sortie CIM-9 ou CIM-10 ou par l'examen des descriptions des frais hospitaliers en association temporelle avec une haptoglobine, un test d'antiglobuline direct ou une antiglobuline indirecte effectuée dans le cadre du bilan de l'anémie hémolytique).

Une réduction statistiquement significative de 89 % du taux d'anémie hémolytique (sur la base d'un rapport de taux d'incidence de 0,11 ; ajusté en fonction du contexte patient hospitalisé/patient ambulatoire, de l'âge, du sexe, de la dose de Privigen et de l'indication de l'utilisation de Privigen ; valeur p unilatérale < 0,01) a été observée après l'intégration de l'étape d'IAC par rapport à la situation initiale :

	Situation initiale	IAC
Période ^φ	1 janvier 2008- 31 décembre 2012	1 octobre 2016- 30 avril 2019
Titres médians anti-A ^ε	1:32	1:8
Titres médians anti-B ^ε	1:16	1:4
Cas d'anémie hémolytique probable ^α	47	4
Nombre de patients (n)	n = 9 439	n = 7 759
Taux brut d'incidence de l'anémie hémolytique probable pour 10 000 jours-patient à risque	0,74 IC à 95 % ^ξ : 0,54-0,98	0,08 IC à 95 % : 0,02-0,20
Réduction du taux d'incidence de l'anémie hémolytique probable versus situation initiale	-	89 %
Rapport de taux d'incidence ajusté [□] de l'anémie hémolytique versus situation initiale	-	0,11 IC à 95 % : 0,04-0,31 Valeur p unilatérale : < 0,01

^φ L'exclusion des donneurs de plasma humain présentant des titres élevés anti-A entre le 1^{er} octobre 2013 et le 31 décembre 2015 en tant que mesure initiale de minimisation du risque d'anémie hémolytique indiquait une réduction de

38 % de l'incidence de l'anémie hémolytique probable par rapport à la situation initiale et a été remplacée par la suite par l'étape d'IAC dans le processus de fabrication de Privigen, comme indiqué ci-dessus.

[‡] Titres médians d'isoagglutinines mesurées par méthode directe conformément à la Pharmacopée européenne

^α Cas d'anémie hémolytique probable : défini par un code de sortie d'hôpital CIM-9 ou CIM-10 spécifique à l'anémie hémolytique et la survenue dans l'intervalle allant de la première perfusion à 30 jours après la dernière perfusion, si > 1 perfusion de Privigen ont été administrées

[&] Intervalle de confiance

[‡] Ajusté en fonction de : contexte patient hospitalisé/patient ambulatoire, âge, sexe, dose de Privigen et indication de l'utilisation de Privigen

La réduction du taux d'incidence de l'anémie hémolytique probable après intégration de l'IAC par rapport à la situation initiale était particulièrement prononcée chez les patients traités par des doses de Privigen $\geq 0,75$ g/kg de p. c.

En outre, 28 patients pédiatriques atteints de PIDC < 18 ans ont été identifiés sur toute la période de l'étude allant du 1^{er} janvier 2008 au 30 avril 2019. Aucun patient pédiatrique atteint de PIDC sur un total de 486 administrations de Privigen, n'a présenté d'anémie hémolytique, de SMA, d'insuffisance rénale aiguë, de réaction anaphylactique sévère ou d'événement thromboembolique. Deux patients ont présenté une réaction anaphylactique modérée, ce qui équivaut à 0,4 % de l'ensemble des administrations de Privigen.

Population pédiatrique

Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques et du profil de sécurité entre les patients adultes et pédiatriques de l'étude.

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 répartit relativement rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre entre les compartiments intra- et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours environ.

Élimination

L'IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial. La demi-vie peut varier d'un patient à l'autre. Les paramètres pharmacocinétiques de Privigen ont été déterminés lors d'une étude clinique portant sur des patients DIP (voir rubrique 5.1). Vingt-cinq patients (âgés de 13-69 ans) ont participé à l'évaluation pharmacocinétique. Dans cette étude, la demi-vie médiane de Privigen chez les patients atteints d'un DIP était de 36,6 jours. Lors de l'extension de cette étude, treize patients DIP (âgés de 3-65 ans) ont participé à une sous étude de pharmacocinétique. Les résultats de cette étude montrent que la demi-vie médiane de Privigen est de 31,1 jours (voir tableau ci-dessous).

Paramètres pharmacocinétiques de Privigen chez patients DIP

Paramètre	Étude pivot (N = 25) ZLB03_002CR Médiane (intervalle)	Étude de prolongation (N = 13) ZLB05_006CR Médiane (intervalle)
C _{max} (pic, g/l)	23,4 (10,4-34,6)	26,3 (20,9-32,9)
C _{min} (résiduel, g/l)	10,2 (5,8-14,7)	12,3 (10,4-18,8) (schéma sur 3 semaines) 9,4 (7,3-13,2) (schéma sur 4 semaines)
t _{1/2} (jours)	36,6 (20,6-96,6)	31,1 (14,6-43,6)

C_{max} : concentration sérique maximale ; C_{min} : concentration sérique résiduelle (taux minimal) ; t_{1/2} : demi-vie d'élimination

Population pédiatrique

Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacocinétiques entre les patients adultes et pédiatriques de l'étude atteints de DIP. Il n'existe aucune donnée relative aux propriétés pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques atteints de PIDC.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain. La L-proline est un acide aminé physiologique non essentiel.

La sécurité de Privigen a été démontrée dans plusieurs études précliniques, avec une attention particulière pour l'excipient L-proline. Certaines études publiées concernant l'hyperprolinémie ont montré que des doses élevées de L-proline administrées à long terme influencent le développement du cerveau chez les très jeunes rats. Aucun effet sur le développement du cerveau n'a toutefois été observé dans les études où le dosage était destiné à refléter les indications cliniques de Privigen. Les données non cliniques obtenues sur la base des études de sécurité pharmacologiques et toxiques conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-proline

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, diluants ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Stabilité après ouverture

Une fois le flacon ouvert, son contenu doit être rapidement utilisé. Comme la solution ne contient pas d'agents de conservation, Privigen doit être perfusé immédiatement.

Stabilité après dilution

Si le produit est dilué à des concentrations plus faibles (voir rubrique 6.6), une utilisation immédiate après dilution est recommandée. La stabilité en cours d'utilisation de Privigen après dilution avec une solution de glucose à 5 % pour une concentration finale de 50 mg/ml (5 %) a été démontrée pendant 10 jours à 30 °C ; toutefois, l'aspect de la contamination bactérienne n'a pas été étudié.

6.4 Précautions particulières de conservation

À 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.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

25 ml de solution en flacon à usage unique (verre de type I) muni d'un bouchon (élastomère), d'une capsule (aluminium), d'un disque flip-off (plastique), d'une étiquette avec crochet intégré.

50 ou 100 ml de solution en flacon à usage unique (verre de type I ou II) muni d'un bouchon (élastomère), d'une capsule (aluminium), d'un disque flip-off (plastique), d'une étiquette avec crochet intégré.

200 ou 400 ml de solution en flacon à usage unique (verre de type II) muni d'un bouchon (élastomère), d'une capsule (aluminium), d'un disque flip-off (plastique), d'une étiquette avec crochet intégré.

Conditionnements

1 flacon (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml ou 40 g/400 ml),
3 flacons (10 g/100 ml ou 20 g/200 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Privigen est disponible sous forme de solution prête à l'emploi dans des flacons à usage unique. Le produit doit être amené à température ambiante (25°C) avant l'utilisation. Une ligne de perfusion avec évent doit être utilisée pour l'administration de Privigen. Le rinçage des tubes de perfusion avec une solution saline physiologique ou une solution à 5% de glucose est autorisé.

Toujours percer le bouchon au centre, dans la zone marquée.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Si une dilution est souhaitée, une solution de glucose à 5 % doit être utilisée. Pour obtenir une solution d'immunoglobulines à 50 mg/ml (5 %), Privigen 100 mg/ml (10 %) doit être dilué avec un volume égal de solution de glucose à 5 %. Une technique aseptique doit être strictement respectée lors de la dilution de Privigen.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

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

Date de première autorisation : 25 avril 2008

Date de premier renouvellement : 28 novembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

CSL Behring AG
Wankdorfstrasse 10, 3000 Bern 22
Suisse

ou

CSL Behring (Australie) Pty Ltd
189-209 Camp Road
Broadmeadows, Vic 3047, Australie

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la présentation des PSURs pour ce produit sont énoncées dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- Si la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Privigen 100 mg/ml solution pour perfusion
immunoglobuline humaine normale (IgIV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient :

Immunoglobuline humaine normale 100 mg

Pureté de l'IgG $\geq 98 \%$

IgA..... ≤ 25 microgrammes

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

À apposer dans le coin supérieur droit de la face principale de la boîte afin d'indiquer le contenu total et le volume du récipient.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: L-proline, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion (10 %)

Contient 1 flacon.

Contient 3 flacons.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Uniquement pour utilisation intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. 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.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml

EU/1/08/446/002 10 g/100 ml

EU/1/08/446/003 20 g/200 ml

EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml

EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (contient 3 flacons)

EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (contient 3 flacons)

EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. 1. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Privigen 100 mg/ml solution pour perfusion
immunoglobuline humaine normale (IgIV)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient :
Immunoglobuline humaine normale 100 mg. Pureté de l'IgG \geq 98 %. IgA \leq 25 microgrammes.

2,5 g/25 ml

5 g/50 ml

10 g/100 ml

20 g/200 ml

40 g/400 ml

À apposer dans le coin supérieur droit de la face principale de la boîte afin d'indiquer le contenu total et le volume du conteneur.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-proline, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion (10 %)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Uniquement pour utilisation intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. 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.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/446/001 5 g/50 ml
EU/1/08/446/002 10 g/100 ml
EU/1/08/446/003 20 g/200 ml
EU/1/08/446/004 2,5 g/25 ml
EU/1/08/446/005 10 g/100 ml (contient 3 flacons)
EU/1/08/446/006 20 g/200 ml (contient 3 flacons)
EU/1/08/446/007 40 g/400 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Privigen 100 mg/ml (10 %) solution pour perfusion immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou professionnel de santé.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à un professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Privigen et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Privigen ?
3. Comment utiliser Privigen ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Privigen ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Privigen et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Privigen ?

Privigen appartient à la classe de médicaments connus sous le nom d'immunoglobulines humaines normales. Les immunoglobulines sont également appelées anticorps et sont des protéines du sang qui aident l'organisme à lutter contre les infections.

Quel est le mode d'action de Privigen ?

Privigen contient des immunoglobulines qui ont été préparées à partir de sang de personnes en bonne santé. Le médicament agit exactement de la même manière que les immunoglobulines naturellement présentes dans le sang humain de personnes en bonne santé.

Dans quel cas Privigen est-il utilisé ?

Privigen est utilisé pour le traitement des adultes et des enfants (de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes :

- A) Pour restaurer à un niveau normal des taux d'immunoglobulines sanguins anormalement faibles (traitement de substitution):
 1. Patients nés avec une capacité réduite ou une incapacité à produire des immunoglobulines (déficits immunitaires primitifs [DIP]).
 2. Patients présentant une immunodéficience acquise (DIS) qui souffrent d'infections graves ou récurrentes, en échec d'un traitement antibiotique et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques avéré, soit un IgG taux sérique <4 g/l.
- B) Pour traiter les patients souffrant de certains troubles inflammatoires (immunomodulation). Il y a 4 groupes :
 1. Patients n'ayant pas assez de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie immune primaire [TPI]) et présentant un risque élevé d'hémorragie ou devant être opérés dans un futur proche.

2. Patients souffrant du syndrome de Guillain Barré. Il s'agit d'une maladie aiguë caractérisée par une inflammation des nerfs périphériques entraînant une faiblesse musculaire sévère, particulièrement dans les jambes et les membres supérieurs.
3. Patients souffrant de la maladie de Kawasaki. Il s'agit d'une maladie aiguë touchant principalement les jeunes enfants. Elle est caractérisée par une inflammation généralisée des vaisseaux sanguins.
4. Patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Il s'agit d'une maladie chronique caractérisée par une inflammation des nerfs périphériques à l'origine de faiblesse musculaire et/ou d'engourdissement, principalement au niveau des jambes et des bras.
5. Patients atteints de neuropathie motrice multifocale (NMM). Il s'agit d'une maladie des nerfs moteurs qui progresse lentement entraînant une faiblesse au niveau des bras et des jambes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Privigen ?

- ➔ Lisez attentivement cette rubrique. Avant l'administration de Privigen, vous et votre médecin devez tenir compte des informations qu'elle contient.

N'utilisez **JAMAIS** Privigen

- si vous êtes allergique aux immunoglobulines humaines, ou à la proline.
- si vous avez des anticorps contre les immunoglobulines du type IgA dans votre sang.
- si vous avez une hyperprolinémie de type I ou II (anomalie génétique responsable des taux élevés de proline, un acide aminé, dans le sang). Il s'agit d'une affection extrêmement rare. Seules quelques familles dans le monde entier présentent cette maladie.

Avertissements et précautions

Quelles sont les situations présentant un risque accru d'effets indésirables ?

- ➔ Informez votre médecin ou votre professionnel de santé si vous vous trouvez dans l'une des situations énumérées ci-dessous :
- Vous recevez ce médicament à fortes doses soit pendant 1 jour soit sur plusieurs jours et vous êtes de groupe sanguin A, B ou AB et/ou vous présentez un état inflammatoire sous-jacent. Dans ces situations, un risque accru de destruction des globules rouges (hémolyse) par les immunoglobulines a fréquemment été signalé.
 - Vous avez une surcharge pondérale, vous êtes âgé(e), vous êtes diabétique, vous avez été alité(e) pendant une longue période, vous avez de l'hypertension, votre volume sanguin est trop bas (hypovolémie), vous avez des problèmes vasculaires (vasculopathies), vous avez une tendance trop prononcée à la coagulation (thrombophilie ou épisodes thrombotiques) ou vous êtes atteint d'une maladie ou d'une affection qui fait que votre sang s'épaissit (sang anormalement visqueux). Dans ces circonstances, les immunoglobulines peuvent augmenter le risque de crise cardiaque dû à la mort des cellules du cœur (infarctus du myocarde), elles peuvent majorer le risque de perte rapide des fonctions cérébrales (accident vasculaire cérébral ou AVC), celui de diminution rapide de la fonction pulmonaire (embolie pulmonaire) ou d'obstruction d'un vaisseau sanguin profond de la jambe, bien que cela soit très rare.
 - Vous êtes diabétique. Bien que Privigen ne contienne pas de sucre, il peut être dilué dans une solution sucrée spéciale (glucose à 5 %), qui pourrait interférer avec votre glycémie.
 - Vous avez des problèmes rénaux, ou en avez eu par le passé, ou bien vous prenez des médicaments pouvant endommager vos reins (médicaments néphrotoxiques). Dans ces situations, les immunoglobulines peuvent augmenter le risque de détérioration rapide grave de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë) bien que cela soit très rare. Une détérioration fatale de la fonction rénale est survenue dans des cas isolés en lien avec une hémolyse.

Quelle est la surveillance nécessaire pendant la perfusion ?

Pour votre sécurité personnelle, le traitement par Privigen aura lieu sous la surveillance de votre médecin ou d'un professionnel de santé. Normalement, vous serez sous observation pendant toute la

durée de la perfusion et jusqu'à 20 minutes après. Des précautions particulières peuvent s'avérer nécessaires. Quelques exemples de telles circonstances :

- vous recevez Privigen à un débit de perfusion élevé *ou*
- vous recevez Privigen pour la première fois ou après un arrêt prolongé du traitement (par ex. plusieurs mois).

Dans ce cas, vous serez étroitement surveillé pendant toute la durée de la perfusion et au moins jusqu'à 1 heure après.

Quand peut-il être nécessaire de ralentir ou d'arrêter la perfusion ?

- Vous pouvez être allergique (hypersensible) aux immunoglobulines sans le savoir. Toutefois, les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent survenir même si vous avez bien toléré les immunoglobulines humaines reçues antérieurement et peuvent survenir en particulier si vous avez développé des anticorps dirigés contre des immunoglobulines de type IgA. Dans ces rares cas, des réactions allergiques comme une chute de tension soudaine ou un choc peuvent se manifester (voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Dans de très rares cas, un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (transfusion-related acute lung injury (TRALI)) peut survenir après avoir reçu des immunoglobulines. Cela se traduira par une accumulation de liquide dans les espaces aériens pulmonaires, sans incidence cardiaque (œdème pulmonaire non cardiogénique). Vous reconnaîtrez ce syndrome par une importante difficulté à respirer (détresse respiratoire), peau bleuâtre (cyanose), un taux anormalement bas d'oxygène dans le sang (hypoxie), diminution de la pression artérielle (hypotension) et une augmentation de la température corporelle (fièvre). Les symptômes caractéristiques apparaissent pendant ou dans les 6 heures après le traitement.
 - ➔ Avertissez votre médecin ou votre professionnel de santé immédiatement si vous remarquez de telles réactions au cours de la perfusion de Privigen. Il décidera si le débit de perfusion doit être diminué ou si la perfusion doit être totalement arrêtée.

Tests sanguins

- ➔ Veuillez informer votre médecin de votre traitement par Privigen avant de réaliser tout test sanguin.

Après l'administration de Privigen, les résultats de certains tests sanguins (tests sérologiques) peuvent être altérés pendant un certain temps.

Information sur le risque infectieux

Privigen est produit à partir de plasma humain (la partie liquide du sang).

Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont prises pour éviter une contamination des patients. Ces mesures comprennent :

- une sélection sévère des donneurs de sang ou de plasma visant à exclure ceux présentant un risque infectieux,
- une recherche de signes de virus/d'infections effectuée sur chaque don et pool de plasma,
- l'intégration, dans le processus, d'étapes d'inactivation ou d'extraction des virus du sang ou du plasma.

Malgré ces mesures, la possibilité d'une contamination ne peut pas être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou aux autres types d'infections.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH ou virus du SIDA), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C, ainsi que vis-à-vis des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A et le virus B19.

Les immunoglobulines n'ont pas été associées à l'hépatite A ou aux infections au parvovirus B19, peut-être parce que les anticorps contre ces infections, contenus dans le médicament, assurent une protection.

- Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro du lot de chaque dose de Privigen qui vous est administrée, afin de disposer d'un enregistrement des lots utilisés.

Autres médicaments et Privigen

- ➔ Informez votre médecin ou professionnel de santé si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'utilisation concomitante de médicaments qui augmentent l'excrétion d'eau de votre corps (diurétiques de l'anse) doit être évitée pendant le traitement avec Privigen. Votre médecin décidera si vous devez utiliser ou poursuivre le traitement des diurétiques de l'anse.

Vaccinations

- ➔ Avant d'être vacciné par votre médecin, veuillez l'informer de votre traitement par Privigen.

L'efficacité de certaines vaccinations peut être réduite après l'administration de Privigen. Sont concernés les vaccins à virus vivant atténué, notamment contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. De telles vaccinations doivent être remises à 3 mois au moins après la dernière perfusion de Privigen. Cette perte d'efficacité peut persister jusqu'à 1 an pour la vaccination contre la rougeole. Le médecin effectuant cette dernière doit donc en contrôler l'efficacité.

Grossesse et allaitement

- ➔ Informez votre médecin ou professionnel de santé si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de l'être ou si vous allaitez. Votre médecin décidera si vous pouvez recevoir Privigen au cours de votre grossesse ou pendant que vous allaitez.

Des médicaments contenant des anticorps ont été utilisés chez les femmes enceintes et allaitant.

L'expérience sur le long terme de ces médicaments a montré qu'aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le nouveau-né ne doit être attendu.

Si vous recevez Privigen pendant que vous allaitez, les anticorps contenus dans ce médicament seront également retrouvés dans le lait maternel. Votre enfant peut donc également recevoir les anticorps protecteurs.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Pendant le traitement par Privigen, les patients peuvent ressentir des effets, comme des étourdissements ou des nausées, susceptibles de nuire à leur capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si tel est le cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser de machines tant que les effets n'ont pas disparu.

Privigen contient de la proline

Vous ne devez pas l'utiliser si vous présentez une hyperprolinémie (voir également rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Privigen »).

- ➔ Signalez-le à votre médecin avant le traitement.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 2,3 mg de sodium (principal composant du sel de cuisson/sel de table) dans 100 ml. Cela équivaut à 0,12 % de l'apport alimentaire quotidien maximum de sodium recommandé pour un adulte.

3. Comment utiliser Privigen ?

Privigen est prévu uniquement pour la perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse). Il est normalement administré par votre médecin ou un professionnel de santé.

Votre médecin calculera la dose qui vous convient en tenant compte de votre poids, des situations particulières énumérées à la rubrique 2 « Avertissements et précautions » et de la réponse au traitement. Le calcul de la dose chez les enfants et les jeunes patients n'est pas différent de celui utilisé pour les adultes. Au début de la perfusion, Privigen vous sera administré à un faible débit. Si vous le tolérez bien, votre médecin pourra augmenter graduellement le débit.

Si vous avez reçu plus de Privigen que vous n'auriez dû

Un surdosage est très peu probable car Privigen est normalement administré sous contrôle médical. Si malgré tout vous deviez recevoir plus de Privigen que vous n'auriez dû, votre sang pourrait s'épaissir (hyperviscosité) ce qui pourrait augmenter le risque de formation des caillots sanguins. Cela peut arriver, particulièrement si vous êtes un patient à risque, par exemple si vous êtes âgé ou souffrez d'une maladie cardiaque ou rénale. Informez votre médecin si vous savez que vous souffrez de problèmes de santé.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables possibles peuvent être réduits ou même évités lorsque Privigen est perfusé à un faible débit. De tels effets indésirables peuvent survenir même si vous avez reçu des immunoglobulines humaines antérieurement et que vous les avez bien tolérées.

Dans de rares cas et des cas isolés, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec des préparations d'immunoglobuline :

- sévères réactions d'hypersensibilité, telles qu'une chute de tension soudaine ou un choc anaphylactique (par exemple vous pourriez ressentir une sensation d'étourdissement ou de malaise en vous levant, avoir les mains et les pieds froids, des douleurs de poitrine ou que vous ressentiez que votre rythme cardiaque semble anormal, ou que votre vision soit floue), même si vous n'avez pas présenté d'hypersensibilité lors des perfusions antérieures,
 - ➔ Avertissez votre médecin ou votre professionnel de santé immédiatement si vous remarquez de tels signes au cours de la perfusion de Privigen. Il décidera si le débit de perfusion doit être diminué ou si la perfusion doit être totalement arrêtée.
- formation de caillots de sang qui peuvent être entraînés dans la circulation sanguine (réactions thromboemboliques) et induire par exemple un infarctus du myocarde (par exemple en cas de douleur de poitrine soudaine ou d'essoufflement), un accident vasculaire cérébral (AVC) (par exemple apparition soudaine d'une faiblesse musculaire, perte des sensations et/ou perte de l'équilibre, diminution de la vigilance ou difficultés à parler), des caillots de sang dans les artères pulmonaires (par exemple en cas de douleur de poitrine, de difficulté à respirer ou de crachats de sang), une thrombose veineuse profonde (par exemple rougeur, sensation de chaleur, douleur, douleur à la palpation ou gonflement d'une jambe ou des deux),
- douleur thoracique, sensation d'inconfort dans la poitrine, respiration douloureuse causée par le syndrome pulmonaire aigu post-transfusionnel (TRALI)
 - ➔ Informez immédiatement votre médecin ou votre professionnel de santé si vous présentez l'un des symptômes ci-dessus. Toute personne présentant de tels symptômes doit être immédiatement transportée jusqu'à un hôpital et admise aux urgences pour y subir des examens et y être traitée.
- méningite non infectieuse transitoire (méningite aseptique réversible),
 - ➔ Avertissez votre médecin ou votre professionnel de santé immédiatement si vous avez une raideur de la nuque s'accompagnant d'un ou de plusieurs des symptômes suivants : fièvre, nausée, vomissements, mal de tête, sensibilité excessive à la lumière, troubles psychiques.
- élévation des taux sanguins de créatinine,
- protéinurie
- insuffisance rénale aiguë,

- diminution transitoire des globules rouges (anémie hémolytique réversible /hémolyse), anémie, leucopénie, anisocytose (y compris microcytose).

Les effets indésirables observés lors des études cliniques contrôlées et durant l'expérience post-commercialisation sont présentés par ordre décroissant de fréquence:

Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 patient sur 10) :

Céphalées (y compris céphalées dues à une sinusite, migraine, sensation d'inconfort dans la tête, céphalée de tension), douleur (y compris douleur dorsale, douleur aux extrémités, douleur articulaire et osseuse (arthralgie), douleur de la nuque, douleur faciale), fièvre (y compris frissons), syndrome pseudo-grippal (y compris écoulement du nez (rhinopharyngite) et maux de gorge (douleur pharyngolaryngée) , cloques dans la bouche et la gorge (vésicule oropharyngée), dysphagie).

Fréquents (peuvent survenir chez un maximum d'1 patient sur 10) :

Baisse temporaire du taux de globules rouges (anémie), destruction des globules rouges (hémolyse, y compris anémie hémolytique)^β, diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), hypersensibilité, étourdissement (y compris vertiges), augmentation de la pression artérielle (hypertension), bouffées congestives (y compris bouffées de chaleur, hyperémie), hypotension (y compris diminution de la pression artérielle), détresse respiratoire (dyspnée y compris douleur thoracique, sensation d'inconfort dans la poitrine, douleur respiratoire), sensation d'inconfort dans l'estomac (nausées), vomissements, selles molles (diarrhée), douleur abdominale, affections de la peau (y compris rash, démangeaisons (prurit), urticaire, éruption maculo-papuleuse, rougeurs de la peau (érythème), desquamation de la peau (exfoliation cutanée)), douleur musculaire (y compris crampes musculaires et rigidité), épuisement (fatigue), faiblesse physique (asthénie), faiblesse musculaire. Les examens biologiques de routine peuvent fréquemment indiquer des changements relatifs aux fonctions hépatiques (hyperbilirubinémie), ainsi qu'une modification de l'hémogramme (ex. : test (direct) de Coombs positif), une augmentation de l'alanine aminotransférase, une augmentation de l'aspartate aminotransférase et une augmentation de la lactate déshydrogénase

Peu fréquents (peuvent survenir chez un maximum d'1 patient sur 100) :

Méningite non infectieuse transitoire (méningite aseptique réversible), irrégularité de la forme des globules rouges (observation microscopique), présence d'un nombre élevé de plaquettes dans le sang (thrombocytose), somnolence, frisson (tremblements), palpitations, tachycardie, événements thromboemboliques, irrigation sanguine insuffisante des membres inférieurs à l'origine, par exemple, de douleurs à la marche (trouble vasculaire périphérique), présence d'un excès de protéines sériques dans les urines (protéinurie, y compris augmentation de la créatininémie), douleur au site d'injection (y compris inconfort au site de perfusion).

Dans des cas isolés (expérience post-commercialisation), les effets suivants ont été observés chez des patients traités par Privigen : taux anormalement bas de globules blancs spécifiques appelés neutrophiles (diminution du nombre de neutrophiles), choc anaphylactique, douleur respiratoire associée au syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) et insuffisance rénale aiguë.

^β Les cas d'anémie hémolytique après la fin de l'étude clinique contrôlée ont été observés à une fréquence significativement réduite, en raison d'améliorations du processus de fabrication de Privigen.

➔ Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Pour de plus amples informations sur les circonstances dans lesquelles le risque d'effets indésirables est augmenté, voir également rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Privigen ».

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#)

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Privigen ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- Comme la solution ne contient pas d'agents de conservation, votre professionnel de santé doit l'administrer immédiatement après ouverture du flacon.
- 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.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou contient des particules.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Privigen

- La **substance active** est de l'immunoglobuline humaine normale (anticorps du type IgG). Privigen contient 100 mg/ml (10 %) de protéines humaines, dont au moins 98 % sont des IgG. Le pourcentage approximatif des sous-classes d'IgG est le suivant :
IgG₁ 69 %
IgG₂ 26 %
IgG₃ 3 %
IgG₄ 2 %
Ce médicament contient des traces d'IgA (pas plus de 25 microgrammes/ml).
- Les **autres composants** (excipients) sont l'acide aminé proline, l'eau pour préparations injectables et l'acide chlorhydrique ou l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Qu'est-ce que Privigen et contenu de l'emballage extérieur

Privigen est disponible comme solution pour perfusion.
La solution est claire ou légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

Conditionnements :

1 flacon (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml ou 40 g/400 ml),
3 flacons (10 g/100 ml ou 20 g/200 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +420 702 137 233

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: + 33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring B.V.
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

NEOX s.r.o.
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

-

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Posologie et mode d'administration

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence d'injection
Traitement de substitution		
Déficits immunitaires primitifs (DIP)	dose initiale : 0,4 - 0,8 g/kg de p. c. dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg de p. c.	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 6 g/l
Déficits immunitaires secondaires (tels que définis en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg de p. c.	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 6 g/l
Traitement immunomodulateur		
Thrombocytopénie immune primaire (TIP)	0,8 - 1 g/kg de p. c. ou 0,4 g/kg de p. c./j	le jour 1, éventuellement renouvelé une fois dans les 3 jours pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg de p. c./j	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg de p. c.	en dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)*	dose initiale : 2 g/kg de p. c. dose d'entretien : 1 g/kg de p. c.	répartie sur 2 à 5 jours toutes les 3 semaines sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	dose initiale : 2 g/kg p.c. dose d'entretien : 1 g/kg p.c. ou 2 g/kg p.c.	sur 2 à 5 jours consécutifs toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines sur 2 à 5 jours

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit de perfusion initial de 0,3 ml/kg de p. c./h pendant environ 30 min. En cas de bonne tolérance, le débit d'administration peut être progressivement augmenté jusqu'à 4,8 ml/kg de p. c./h.

Chez les patients atteints de DIP qui ont bien toléré la perfusion à un débit de 4,8 ml/kg de p.c./h, le débit peut être augmenté progressivement jusqu'à un débit maximal de 7,2 ml/kg de p. c./h.

Si une dilution avant administration est désirée, Privigen peut-être dilué avec une solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml (5 %).

Mises en garde spéciales

En cas d'effet indésirable, le débit d'administration doit être ralenti ou la perfusion arrêtée. Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro du lot du produit chaque fois que Privigen est administré à un patient, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du produit.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique ci-dessous.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante ou à la température du corps avant l'utilisation.

Une ligne de perfusion avec évent doit être utilisée pour l'administration de Privigen. Toujours percer le bouchon au centre, dans la zone marquée.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Si une dilution est souhaitée, une solution de glucose à 5 % doit être utilisée. Pour obtenir une solution d'immunoglobulines à 50 mg/ml (5 %), Privigen 100 mg/ml (10 %) doit être dilué avec un volume égal de solution de glucose à 5 %. Une technique aseptique doit être strictement respectée lors de la dilution de Privigen.

Une fois le flacon entamé sous conditions aseptiques, son contenu doit être rapidement utilisé. Comme la solution ne contient pas d'agents de conservation, Privigen doit être perfusé dès que possible.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.