

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IQYMUNE 100 mg/mL solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un mL contient :

Immunoglobuline humaine normale..... 100 mg  
(dont au moins 95 % sont des IgG)

Chaque flacon de 20 mL contient : 2 g d'immunoglobuline humaine normale.

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

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

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

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

IgG1.....60 – 70 %

IgG2.....30 – 35 %

IgG3.....2 %

IgG4.....1 – 2 %

La teneur maximale en IgA est de 28 microgrammes/mL. Fabriquée 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 ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les cas suivants:

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients atteints d'infections sévères ou récidivantes, avec traitement antimicrobien inefficace et soit un **déficit avéré en anticorps spécifiques (DAAS)\*** soit un taux d'IgG sériques < 4 g/L.

\*DAAS = Incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG après un vaccin pneumococcique contenant des antigènes polypeptidiques et polysaccharidiques.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les cas suivants:

- Thrombocytopénie immune primaire (PTI), chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.

- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2).
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par IgIV doit être instauré et contrôlé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles du système immunitaire.

### Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

La posologie peut être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. La dose calculée selon le poids corporel du patient peut nécessiter un ajustement chez les patients en sous-poids ou en surpoids.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

#### *Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs (DIP) :*

Le traitement doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant l'administration suivante) d'au moins 6 g/L ou dans la fourchette de référence normale pour la tranche d'âge concernée.

Trois à six mois sont nécessaires après le début d'un traitement pour atteindre l'équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique, suivie d'au moins 0,2 g/kg 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/mois. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'intervalle entre les administrations varie entre 3 et 4 semaines.

Les taux d'IgG résiduels doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Afin de réduire le taux d'infections bactériennes, une augmentation de la posologie pourra s'avérer nécessaire afin d'atteindre des taux résiduels plus élevés.

#### *Traitement substitutif dans les déficits immunitaires secondaires (DIS) (tel que définis en rubrique 4.1)*

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 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 peut être nécessaire chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infection.

### **Immunomodulation dans :**

#### *Thrombocytopénie immune primaire*

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg administré le jour 1 ; cette dose peut être répétée une fois dans les 3 jours
- 0,4 g/kg administré chaque jour pendant 2 à 5 jours. Le traitement peut être répété en cas de rechute.

#### *Syndrome de Guillain-Barré*

0,4 g/kg par jour pendant 5 jours (administration répétée possible en cas de rechute)

### Maladie de Kawasaki

2,0 g/kg doivent être administrés en une dose unique. Les patients doivent suivre un traitement associé d'acide acétylsalicylique.

### Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

- Dose de charge : 2 g/kg fractionnés sur 2 à 5 jours consécutifs.
- Dose d'entretien : 1 g/kg fractionné sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines

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

Si le traitement est efficace, sa poursuite sur le long terme doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. Il est possible que la posologie et les intervalles d'administration doivent être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

### Neuropathie Motrice Multifocale (NMM)

- Dose de charge : 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 aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être interrompu.

Si le traitement est efficace, sa poursuite sur le long terme doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse. Il est possible que la posologie et les intervalles d'administration doivent être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
<u>Traitement substitutif:</u>		
Déficits immunitaires primitifs	Dose de charge : 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 dans la rubrique 4.1)	0,2 à 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
<u>Traitement immunomodulateur:</u>		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 à 1 g/kg  ou  0,4 g/kg/j	à Jour 1, éventuellement répété 1 seule fois dans les 3 jours  pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/j	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	en dose unique en association avec de l'acide acétylsalicylique
Polyradiculoneuropathies	Dose de charge:	

inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	2 g/kg Dose d'entretien: 1 g/kg	en doses fractionnées sur 2 à 5 jours  toutes les 3 semaines en doses fractionnées sur 1 à 2 jours
Neuropathie Motrice Multifocale (NMM)	Dose de charge: 2 g/kg Dose d'entretien: 1 g/kg ou 2 g/kg	en doses fractionnées, administrées sur 2 à 5 jours consécutifs.  toutes les 2 à 4 semaines  ou  toutes les 4 à 8 semaines en doses fractionnées sur 2 à 5 jours.

#### *Population pédiatrique*

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) est identique à celle des adultes car, pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction du poids corporel et doit être ajustée selon l'évolution clinique des pathologies susmentionnées.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun élément n'est disponible pour justifier un ajustement de dose.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique, sauf si cela est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique, sauf si cela est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.

#### Mode d'administration

Pour voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit initial de 0,5 mL/kg/heure pendant 30 minutes. Voir la rubrique 4.4. En cas de réaction indésirable, le débit d'administration doit être réduit ou la perfusion arrêtée. S'il est bien toléré, le débit peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 6 mL/kg/h.

Des données cliniques obtenues sur un nombre limité de patients atteints de déficit immunitaire primitif et de thrombocytémie immunitaire primaire montrent également que les patients adultes et pédiatriques peuvent tolérer une vitesse de perfusion allant jusqu'à 8 mL/kg/heure.

#### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobuline humaine) ou à l'un des excipients mentionnés aux rubriques 4.4 et 6.1.

Chez les patients atteints de déficit sélectif en IgA et ayant développé des anticorps anti-IgA, une anaphylaxie peut être provoquée par l'administration d'un produit contenant des IgA.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

## Traçabilité

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

## *Précautions d'emploi*

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

- ne sont pas hypersensibles à l'immunoglobuline humaine normale en administrant d'abord lentement le produit ( $\leq 0.5$  mL/kg/h, ce qui correspond à 0,0083 ml/kg/min);
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme. En particulier, lors de la première administration d'immunoglobulines humaines normales, dans le cas d'un changement de produit d'IgIV ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion, dans un environnement médical contrôlé, afin de détecter tout effet indésirable potentiel et de s'assurer qu'un traitement d'urgence peut être administré immédiatement en cas de problème. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion.

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 de la créatininémie,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas d'effets indésirables, le débit de perfusion doit être réduit ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité des effets indésirables.

## Réaction liée à la perfusion

Certains effets indésirables (par exemple céphalées, bouffées vasomotrices, frissons, myalgie, respiration sifflante, tachycardie, lombalgies, nausée et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit à la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent être attentivement suivis et étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler l'apparition de tout symptôme.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, ou dans de rares cas, lors de changement de produit d'immunoglobuline humaine normale ou lorsqu'il n'y a pas eu de traitement pendant une longue période.
- chez les patients présentant une infection active ou une inflammation chronique sous-jacente.

## Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

L'anaphylaxie peut se développer chez les patients :

- qui présentent des IgA indétectables avec présence d'anticorps anti-IgA.
- qui ont toléré un traitement précédent par immunoglobulines humaines normales.

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

## Thromboembolisme

L'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), l'embolie pulmonaire et la

thrombose veineuse profonde est cliniquement reconnue et est considérée comme liée à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risque. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique préexistants (tels que l'âge avancé, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, des antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, les patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis, les patients subissant des périodes d'immobilisation prolongées, des hypovolémies sévères et les maladies provoquant une augmentation de la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant un risque de réaction thrombo-embolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.

#### Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par des IgIV. Dans la plupart des cas, les 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 ensuite à des intervalles appropriés. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles. En cas d'atteinte rénale, un arrêt d'IgIV doit être envisagé.

Bien que ces cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreux produits à base d'IgIV contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, ceux contenant du saccharose comme stabilisant en représentent une part disproportionnée du nombre total de notifications. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits à base d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. IQYMUNE ne contient ni saccharose, ni maltose ni glucose.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

#### Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Le SMA a été rapporté en association avec un traitement par IgIV. Ce syndrome apparaît habituellement entre plusieurs heures à 2 jours après le traitement par des IgIV.

Les analyses du liquide céphalorachidien (LCR) donnent souvent des résultats positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm<sup>3</sup>, essentiellement de type granulocytaire, et une augmentation du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL. Le SMA pourrait survenir plus souvent en cas d'administration de doses élevées (2 g/kg) d'IgIV.

Les patients présentant de tels signes et symptômes doivent subir un examen neurologique approfondi, avec examen du LCR, afin d'exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt des IgIV a permis une rémission du SMA, sans séquelles, en quelques jours.

#### Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps dirigés contre les groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement *in vivo* des globules rouges (GR) par des immunoglobulines, provoquant une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut apparaître à la suite d'un traitement par IgIV en raison d'une séquestration accrue des GR. Les patients traités par IgIV doivent être suivis afin de détecter tout signe ou symptôme clinique d'hémolyse (voir rubrique 4.8).

### Neutropénie / Leucopénie

Une baisse transitoire du nombre de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. Cela survient généralement dans les heures ou jours après l'administration des IgIV et se résorbe spontanément dans les 7 à 14 jours.

### Syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury)

Chez les patients traités par des IgIV, des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [Syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés. Le TRALI se caractérise par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, de la fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI apparaissent pendant ou dans les 6 heures suivant une transfusion, souvent dans les 1 à 2 heures. Par conséquent, les patients traités par des IgIV doivent être surveillés et les perfusions doivent être immédiatement arrêtées en cas de réactions indésirables pulmonaires. Le TRALI est une maladie potentiellement mortelle nécessitant une prise en charge immédiate en unité de soins intensifs.

### Interférence avec les tests sérologiques

Après administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang 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 portant sur les globules rouges, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct).

### Agents transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

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), et vis-à-vis des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro du lot du produit chaque fois que IQYMUNE est administré à un patient, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du produit.

### Population pédiatrique

Les mises en garde et les précautions d'emploi mentionnées ci-dessus s'appliquent aux enfants comme aux adultes.

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

##### Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut altérer, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité de vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période 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 pendant 1 an.

Ainsi, chez les patients recevant un vaccin contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

##### Diurétiques de l'anse

L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse est à éviter.

##### Population pédiatrique

Les interactions mentionnées ci-dessus s'appliquent tant aux adultes qu'aux enfants.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

L'innocuité de ce médicament pour l'usage chez la femme enceinte n'a pas été établie lors d'essais cliniques contrôlés, il ne doit donc être administré qu'avec prudence chez les femmes enceintes. Il a été démontré que les produits contenant des IgIV traversaient la barrière placentaire, particulièrement lors du troisième trimestre de grossesse.

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ni sur le nouveau-né.

##### Allaitement

L'innocuité de ce médicament pendant la grossesse n'a pas été établie lors d'essais cliniques contrôlés et il ne doit donc être administré qu'avec prudence aux femmes qui allaitent. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur les nouveau-nés / nourrissons allaités n'est attendu.

##### Fertilité

L'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet néfaste sur la fertilité n'est attendu.

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

IQYMUNE a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration de la substance active (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des réactions indésirables pendant le traitement doivent attendre leur disparition avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables des immunoglobulines humaines normales (en fréquence décroissante) comprennent (voir également la rubrique 4.4) :

- Frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgie modérée.
- Réactions hémolytiques réversibles ; en particulier chez certains patients ayant des groupes sanguins A, B et AB et dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion.
- (Rarement) 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.
- (Rarement) des réactions cutanées transitoires (y compris des cas de lupus érythémateux cutané (fréquence indéterminée)).
- (Très rarement) des réactions thromboemboliques telles que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.
- Cas de méningite aseptique réversible.
- Cas d'augmentation de la créatinine sérique et/ou d'insuffisance rénale aiguë.
- Cas de syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury).

#### Tableau des effets indésirables

En tout, au cours des 5 essais cliniques menés avec le produit, 165 patients ont été exposés à 1819 perfusions d'IQYMUNE.

Le tableau présenté ci-dessous fait référence à la classification MedDRA (classes de systèmes d'organes (SOC) et termes préférentiels).

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

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### **Source de la base de données de sécurité provenant d'essais cliniques (165 patients exposés à 1819 perfusions d'IQYMUNE) et de rapports spontanés**

<b>Classes de Systèmes d'organes (SOC) MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence par patient</b>	<b>Fréquence par perfusion</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Neutropénie	Fréquent	Fréquent
	Leucopénie	Fréquent	Peu fréquent
	Anémie	Fréquent	Peu fréquent
	Lymphopénie	Fréquent	Peu fréquent
	Monocytopénie	Fréquent	Peu fréquent
	Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réaction anaphylactique	Fréquent	Peu fréquent

<b>Classes de Systèmes d'organes (SOC) MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence par patient</b>	<b>Fréquence par perfusion</b>
	Choc anaphylactique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Très fréquent	Fréquent
	Etourdissements (y compris sensations vertigineuses)	Fréquent	Peu fréquent
	Migraine	Fréquent	Peu fréquent
	Accident ischémique transitoire	Peu fréquent	Rare
	Méningite aseptique	Peu fréquent	Rare
	Paresthésie	Peu fréquent	Rare
<b>Affections oculaires</b>	Blépharite allergique	Peu fréquent	Rare
	Irritation de l'œil	Peu fréquent	Rare
<b>Affections vasculaires</b>	Hypertension	Fréquent	Fréquent
	Cyanose périphérique	Peu fréquent	Rare
	Réactions thromboemboliques (y compris infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Bouffée de chaleur	Peu fréquent	Rare
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Gorge sèche	Peu fréquent	Rare
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Nausées	Fréquent	Peu fréquent

<b>Classes de Systèmes d'organes (SOC) MedDRA</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence par patient</b>	<b>Fréquence par perfusion</b>
	Douleurs abdominales	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur buccale	Fréquent	Peu fréquent
	Diarrhées	Peu fréquent	Rare
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Rash	Fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Fréquent	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Fréquent	Peu fréquent
	Erythème	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	Arthralgies	Fréquent	Peu fréquent
	Dorsalgies	Fréquent	Peu fréquent
	Douleurs aux extrémités	Fréquent	Peu fréquent
	Douleurs musculo-squelettiques	Fréquent	Peu fréquent
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Rare
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fièvre	Très fréquent	Fréquent
	Fatigue	Fréquent	Fréquent
	Frissons	Fréquent	Fréquent
	Réaction au site d'administration	Fréquent	Peu fréquent
	Syndrome pseudo-grippal	Fréquent	Peu fréquent
	Malaise	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent	Peu fréquent
	Gêne	Peu fréquent	Rare
<b>Investigations</b>	Diminution de la clairance de la créatinine	Fréquent	Peu fréquent

Classes de Systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
	Augmentation de la créatinémie	Peu fréquent	Rare
	Fluctuations de la température corporelle	Peu fréquent	Rare
	Augmentation des D-dimères	Peu fréquent	Rare
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	Réaction liée à la perfusion	Peu fréquent	Rare

### Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont similaires à ceux des adultes.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9. Surdosage**

Un surdosage pourrait entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risque, y compris les nourrissons, les patients âgés ou les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).

## **5. PROPRIETES 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 des immunoglobulines G (IgG) qui présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps anti-IgG présents chez la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1000 donateurs. La distribution des sous-classes d'immunoglobuline G est proportionnellement très proche de 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.

Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas complètement élucidé.

L'efficacité d'IQYMUNE dans le traitement substitutif a été évaluée chez un total de 62 patients atteints de DIP (36 adultes et 26 enfants) dont 4 patients ayant reçu des IgIV pour la première fois.

L'efficacité d'IQYMUNE dans l'immunomodulation, a été évaluée chez 38 patients adultes atteints de PTI primaire chronique ayant un taux de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$ , chez 22 patients adultes atteints de MMN et chez 42 patients adultes atteints de PIDC.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IQYMUNE :

- dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de PTI, MMN et CIDP.
- dans la population pédiatrique atteinte de DIP de la naissance jusqu'à un âge de moins de 24 mois.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

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

#### Distribution

Elle se répartit assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire et l'équilibre entre les compartiments intra et extravasculaires est atteint en 3 à 5 jours environ.

#### Élimination

L'immunoglobuline humaine normale a une demi-vie d'environ 34 jours. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre, particulièrement en cas de déficit immunitaire primitif.

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

#### Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec IQYMUNE chez les patients pédiatriques. Cependant, les taux résiduels observés chez 26 patients pédiatriques atteints de DIP et âgés  $\geq 24$  mois étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes atteints de DIP.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les immunoglobulines sont des constituants normaux du corps humain.

La sécurité d'IQYMUNE a été documentée dans plusieurs études non cliniques. Les données non cliniques n'ont pas révélé d'effet toxicologique (étude de toxicité après administration d'une dose unique chez les rats, étude de tolérance locale chez les lapins).

Les études de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction chez les animaux sont impossibles à réaliser en raison de l'induction du développement d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues et de leur interférence.

Comme les immunoglobulines sont des protéines humaines ne présentant aucun potentiel cancérogène, aucune étude non clinique spécifique n'a été menée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1. Liste des excipients**

Glycine, Polysorbate 80, Eau pour préparations injectables.

## **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, ni avec aucun autre médicament contenant des IgIV.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

## **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.

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

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20, 50, 100 ou 200 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (élastomère), d'un capuchon (aluminium) et d'une capsule amovible (polypropylène).

Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

Les produits reconstitués doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration afin de déceler la présence de particules et d'une décoloration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle.

Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Une fois que le récipient a été ouvert dans des conditions aseptiques, son contenu doit être utilisé rapidement. La solution ne contenant pas de conservateur, IQYMUNE doit être perfusé dès que possible et pour un usage unique.

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

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

**Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies**

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

FRANCE

Tél. : + 33(0) 1 69 82 70 10

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

2 g/20 mL: BE478266

5 g/50 mL: BE478275

10 g/100 mL: BE478284

20 g/200 mL: BE478293

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

Date de première autorisation : 25 septembre 2015

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2025