

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

2. KIOVIG, 100 mg/ml, solution pour perfusion

3. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

Un ml contient :

Immunoglobuline humaine normale.....100 mg (pureté d'au moins 98% IgG)

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

Chaque flacon de 25 ml contient 2,5 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

Chaque flacon de 300 ml contient 30 g d'immunoglobuline humaine normale

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

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

La teneur maximale en IgA est de 140 microgrammes/ml.

Produite à partir du plasma de donneurs humains.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

4. FORME PHARMACEUTIQUE

5. Solution pour perfusion

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

7. DONNEES CLINIQUES

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

- Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec des antibiotiques prophylactiques.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.
- Infections bactériennes récurrentes et VIH congénital.

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

- Thrombocytopénie immune primaire en cas de risque élevé d'hémorragie ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Maladie de Kawasaki.
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

4.1 Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif doit être instauré et contrôlé sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du déficit immunitaire.

Posologie

La dose et la posologie dépendent des indications.

Dans les traitements substitutifs, la dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/l. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'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 trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un niveau résiduel de 5 à 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre les doses lorsque l'état d'équilibre est atteint varie entre 3 et 4 semaines.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en association avec l'incidence d'infection. Pour réduire le taux d'infection, il peut être nécessaire d'augmenter les doses et de viser des taux résiduels plus élevés.

Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec des antibiotiques prophylactiques ; hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique ; infections bactériennes récurrentes et VIH congénital.

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

Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les taux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.

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 deux à cinq jours.

Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours.

Maladie de Kawasaki

1,6 à 2 g/kg doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2,0 g/kg en dose unique, en association avec de l'acide acétylsalicylique.

Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Dose de charge : 2 g/kg administrés pendant 2 – 5 jours

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

Les doses recommandées sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

Indication	Dose	Fréquence des injections
<p>Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs</p> <p>Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires</p> <p>VIH congénital</p> <p>Hypogammaglobulinémie (< 4 g/l) chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques</p>	<p>dose de charge : 0,4 - 0,8 g/kg</p> <p>dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg</p> <p>0,2 - 0,4 g/kg</p> <p>0,2 - 0,4 g/kg</p> <p>0,2 - 0,4 g/kg</p>	<p>toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l au minimum</p> <p>toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l au minimum</p> <p>toutes les 3 à 4 semaines</p> <p>toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l</p>
<p>Traitement immunomodulateur :</p> <p>Thrombocytopénie immune primaire</p> <p>Syndrome de Guillain-Barré</p> <p>Maladie de Kawasaki</p> <p>Neuropathie motrice multifocale (NMM)</p>	<p>0,8 - 1 g/kg</p> <p>ou</p> <p>0,4 g/kg/j</p> <p>0,4 g/kg/j</p> <p>1,6 - 2 g/kg</p> <p>ou</p> <p>2 g/kg</p> <p>dose de charge : 2 g/kg</p> <p>dose d'entretien : 1 g/kg</p> <p>ou</p> <p>2 g/kg</p>	<p>le premier jour, avec possibilité de renouvellement dans les 3 jours</p> <p>de 2 à 5 jours</p> <p>pendant 5 jours</p> <p>en plusieurs doses pendant 2 à 5 jours en association avec de l'acide acétylsalicylique</p> <p>en dose unique en association avec de l'acide acétylsalicylique</p> <p>administré pendant 2 – 5 jours</p> <p>toutes les 2 à 4 semaines</p> <p>ou</p> <p>toutes les 4 à 8 semaines</p>

La posologie chez l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) est identique à celle des adultes, la dose pour chaque indication étant calculée en fonction du poids corporel et ajustée selon les résultats cliniques des pathologies susmentionnées.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit initial de 0,5 ml/kg/h pendant 30 minutes. Si le débit de perfusion est bien toléré (voir rubrique 4.4), il peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 6 ml/kg de poids corporel/heure. Des données cliniques obtenues sur un nombre limité de patients indiquent également que les patients adultes atteints de déficit immunitaire primitif peuvent tolérer une vitesse de perfusion allant jusqu'à 8ml/kg de poids corporel/heure. Pour d'autres précautions d'emploi, voir rubrique 4.4.

Si une dilution est nécessaire avant la perfusion, KIOVIG peut être diluée avec une solution de glucose à 5% pour atteindre une concentration finale de 50 mg/ml (5% d'immunoglobuline). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Tout effet indésirable lié à la perfusion doit être traité en diminuant les débits de perfusion ou en arrêtant la perfusion.

4.2 Contre-indications

- 5 Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 6 Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, particulièrement lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA.

6.1 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Certains effets indésirables sévères 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 rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment

- en cas de débit de perfusion élevé ;
- lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors de changement de produit ou si le dernier traitement remonte à une longue période.

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

- ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en injectant initialement le produit lentement (0,5 ml/kg de poids corporel/h) ;
- sont suivis pendant toute la durée de la perfusion. En particulier lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, dans le cas d'un changement de produit 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, afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

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

En cas de choc, le traitement symptomatique standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

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.

Si la dilution de KIOVIG pour atteindre des concentrations plus faibles est nécessaire pour des patients atteints de diabète sucré, l'utilisation d'une solution de glucose à 5% pour la dilution doit être reconsidérée.

Hypersensibilité

Les vraies réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent survenir chez les patients présentant des anticorps anti-IgA. Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients atteints de déficit sélectif en IgA chez qui le déficit en IgA est la seule anomalie préoccupante.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients qui ont bien toléré une précédente administration d'immunoglobulines humaines normales.

Thrombo-embolie

Cliniquement, l'existence d'un lien est reconnue entre l'administration d'IgIV et des réactions thromboemboliques, comme par exemple l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risques. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risques thrombotiques pré-existants (tels que des antécédents d'athérosclérose, des facteurs de risques cardiovasculaires multiples, un âge avancé, des troubles du débit cardiaque, une hypertension, un diabète sucré et des antécédents de maladies vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, chez les patients atteints de troubles thromboemboliques acquis ou héréditaires, des troubles d'hypercoagulation, chez les patients ayant des périodes d'immobilisation prolongées, chez les patients sévèrement hypovolémiques et chez les patients ayant des maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine).

Une hyperprotéinémie, une augmentation de la viscosité sérique et une pseudohyponatrémie relative consécutive peuvent survenir chez les patients traités par IgIV. Cela doit être pris en compte par les médecins car l'instauration d'un traitement pour l'hyponatrémie vraie (visant à diminuer l'eau sans sérum) chez ces patients peut entraîner une augmentation supplémentaire de la viscosité sérique et une prédisposition éventuelle aux événements thromboemboliques.

Chez les patients à risque de réactions thromboemboliques, les médicaments à base d'IgIV doivent être administrés au minimum de la dose et du débit de perfusion possibles.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients suivant une thérapie à base d'IgIV, notamment : insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale et néphrose osmotique. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels qu'une insuffisance rénale pré-existante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, un âge supérieur à 65 ans, une septicémie ou une paraprotéinémie.

En cas d'atteinte rénale, une interruption d'IgIV doit être envisagée.

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 du saccharose, du glucose et du maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part. Chez les patients à risque, l'utilisation de médicaments à base d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. KIOVIG ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltose.

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées au minimum de la dose et du débit de perfusion possibles.

Lésion aiguë du poumon liée à la transfusion (TRALI)

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique (lésion aiguë du poumon liée à la transfusion - TRALI) ont été rapportés chez des patients sous IgIV (y compris KIOVIG).

Syndrome de méningite aseptique (AMS)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission de l'AMS en plusieurs jours, sans séquelles. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et deux jours après le traitement par IgIV. Les tests du liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.

L'AMS peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à haute dose (2 g/kg).

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. Une anémie hémolytique peut se développer à la suite d'un traitement par IgIV en raison d'une augmentation de la séquestration des hématies. Les patients traités par IgIV doivent être suivis afin de détecter tout signe ou symptôme clinique d'hémolyse (voir rubrique 4.8).

Interférence avec des tests sérologiques

Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés 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 anticorps globulaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (DAT, test direct de Coombs).

Agents transmissibles

KIOVIG est fabriqué à partir de plasma humain. 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 VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et 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.

Population pédiatrique

Il n'existe aucun risque spécifique aux patients pédiatriques concernant les effets indésirables ci-dessus. Les patients pédiatriques peuvent être davantage exposés à une surcharge liquidienne (voir rubrique 4.9).

6.2 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pour une période comprise entre 6 semaines et 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, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister pendant 1 an. Par conséquent, pour les patients vaccinés contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

La dissolution de KIOVIG avec une solution de glucose à 5% peut entraîner une hausse de la glycémie.

Population pédiatrique

Les interactions mentionnées s'appliquent aux enfants comme aux adultes

6.3 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou allaitant. Il est avéré que les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement lors du troisième

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

Allaitement

Les immunoglobulines sont secrétées dans le lait et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes qui possèdent une porte d'entrée muqueuse.

Fertilité

L'expérience clinique relative aux immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.

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

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certains effets indésirables associés à KIOVIG. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre qu'ils disparaissent avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

6.5 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'intolérance de type frissons, céphalées, vertiges, hyperthermie, vomissements, manifestations allergiques, nausées, arthralgie, chute de la pression artérielle et lombalgies modérées peuvent survenir occasionnellement.

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 ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez des patients, notamment chez ceux de groupe sanguin A, B et AB. Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut se développer après un traitement utilisant une forte dose d'IgIV (voir également rubrique 4.4).

L'élévation de la créatininémie et/ou l'insuffisance rénale aiguë ont été observées.

Très rarement : réactions thromboemboliques telles que, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Quatre essais cliniques ont été menés sur KIOVIG : deux essais cliniques sur des patients atteints de Déficit Immunitaire Primitif (DIP), un en Europe portant sur 22 sujets et un aux Etats-Unis portant sur 61 sujets atteints de DIP.

Un essai clinique a été réalisé en Europe sur 23 patients atteints de Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI). Un essai clinique a été réalisé aux Etats-Unis et au Canada sur 44 sujets atteints de neuropathie motrice multifocale (NMM).

Peu d'effets indésirables graves (EI) ont été observés au cours des études : deux épisodes de méningite aseptique chez un patient de l'étude américaine sur le DIP et un épisode d'embolie pulmonaire chez un patient de l'essai clinique sur la NMM. La plupart des EI observés étaient d'intensité légère à modérée pour toutes les indications.

Dans les études menées en Europe et aux Etats-Unis chez les patients atteints de DIP, le taux global d'effets indésirables par perfusion était de 0,27. Comme on pouvait s'y attendre du fait d'un débit d'administration plus élevé, ce taux était plus important (0,49) dans l'étude regroupant les patients atteints de PTI ; 87,5% de ces effets indésirables ont été évalués comme légers. Le taux global d'EI par perfusion dans l'étude sur la NMM était de 0,10. Les effets indésirables rapportés dans ces quatre études et après la mise sur le marché sont résumés et présentés par système – organe selon la classification MedDRA et suivant leur fréquence dans le tableau ci-dessous.

Tableau des effets indésirables

Les tableaux présentés ci-dessous font référence à la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préféré). Le tableau 1 présente les effets indésirables observés lors des essais cliniques et le tableau 2 présente ceux observés après la commercialisation.

La fréquence a été évaluée 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 ($< 1/10\ 000$) ; inconnu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

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

Tableau 1

Fréquence des effets indésirables - essais cliniques

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Terminologie MedDRA	Fréquence des effets indésirables
Infections et infestations	Bronchite, rhino-pharyngite	Fréquent
	Sinusite chronique, infection fongique, infection, infection rénale, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, infection urinaire d'origine bactérienne, méningite aseptique	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, lymphadénopathie	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
Affections endocriniennes	Affection thyroïdienne	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie, anxiété	Fréquent
	Irritabilité	Peu fréquent

Tableau 1**Fréquence des effets indésirables - essais cliniques**

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Terminologie MedDRA	Fréquence des effets indésirables
Affections du système nerveux	Mal de tête	Très fréquent
	Etourdissements, migraine, paresthésie, hypoesthésie	Fréquent
	Amnésie, sensation de brûlure, dysarthrie, dysgueusie, trouble de l'équilibre, tremblement	Peu fréquent
Affections oculaires	Conjonctivite	Fréquent
	Douleur oculaire, œdème oculaire	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent
	Liquide dans l'oreille moyenne	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
	Tachycardie sinusale	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur, hypertension	Fréquent
	Froidure périphérique, phlébite, bouffée de chaleur	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquent
	Rhinorrhée, asthme, congestion nasale, douleur oro-pharyngée	Fréquent
	Dyspnée, œdème oro-pharyngé	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement	Très fréquent
	Diarrhée, douleur abdominale	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, urticaire, éruption érythémateuse, éruption prurigineuse	Fréquent
	Angioedème, urticaire aiguë, sueur froide, dermatite, réaction de photosensibilité, sueurs nocturnes, hyperhidrose	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur aux extrémités	Très fréquent
	Mal de dos, myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire	Fréquent
	Contractions fasciculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Peu fréquent

Tableau 1**Fréquence des effets indésirables - essais cliniques**

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Terminologie MedDRA	Fréquence des effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, fatigue	Très fréquent
	Symptômes semblables à la grippe, gêne thoracique, oppression thoracique, douleur thoracique, asthénie, malaise, œdème périphérique, douleur au site de perfusion, œdème au site d'injection, réaction au site de perfusion, frissons	Fréquent
	Prurit au site d'application, sensation de chaleur, phlébite au site d'injection, douleur au site d'injection, réaction en relation avec la perfusion, œdème, frissons	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la température corporelle, augmentation de la pression artérielle, diminution du nombre de globules blancs, alanine aminotransférase augmentée	Fréquent
	Augmentation de la cholestérolémie, de la créatininémie et de l'urémie, diminution de l'hématocrite et du nombre de globules rouges, augmentation de la fréquence respiratoire	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Fréquent

Tableau 2**Effets indésirables post-commercialisation**

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Terminologie MedDRA	Fréquence des effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension, infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, œdème pulmonaire	Fréquence indéterminée

Tableau 1**Fréquence des effets indésirables - essais cliniques**

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Terminologie MedDRA	Fréquence des effets indésirables
Investigations	Test de Coombs direct positif, saturation en oxygène diminuée	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion aiguë du poumon liée à la transfusion	Fréquence indéterminée

Description d'effets indésirables sélectionnés

Des contractions fasciculaires et une faiblesse musculaire n'ont été signalées que chez des patients atteints de NMM.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont identiques chez les enfants et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectes 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 suspecte via le system national de déclaration :

6.6 Surdosage

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

Population pédiatrique

Les enfants de moins de 5 ans peuvent être particulièrement exposés au risque de surcharge liquidienne. La posologie doit donc être calculée avec soin dans cette population. En outre, les enfants souffrant de la maladie de Kawasaki présentent un risque particulièrement élevé en raison de l'insuffisance cardiaque sous-jacente. La dose et la vitesse d'administration doivent donc être attentivement contrôlées.

4 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 dans la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1 000 dons. La répartition des sous classes d'IgG est proportionnelle à celui du plasma humain natif. Des administrations appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action pour les indications autres que la thérapie de substitution n'est pas totalement élucidé. Il comprend toutefois des effets immunomodulateurs.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune différence théorique ni observée en termes d'action des immunoglobulines entre les enfants et les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'immunoglobuline humaine normale est immédiatement et entièrement biodisponible dans la circulation du receveur après administration intraveineuse. La solution se répartit rapidement entre le plasma et le fluide extravasculaire ; après environ 3 à 5 jours, l'équilibre est atteint entre les compartiments intra- et extravasculaires.

Les paramètres pharmacocinétiques de KIOVIG ont été déterminés dans les deux études cliniques menées en Europe et aux Etats-Unis sur des patients atteints de DIP. Lors de ces études, un total de 83 sujets âgés d'au moins 2 ans ont été traités par des doses allant de 300 à 600 mg/kg de poids corporel, tous les 21 à 28 jours pendant 6 à 12 mois. La demi-vie médiane des IgG après administration de KIOVIG était de 32,5 jours. Cette demi-vie peut varier selon le patient, en particulier dans le cas de la DIP. Les paramètres pharmacocinétiques de KIOVIG sont résumés dans le tableau ci-dessous. Tous les paramètres ont été analysés séparément pour les trois tranches d'âge, enfants (en dessous de 12 ans, n=5), adolescents (13 à 17 ans, n=10), et adultes (au dessus de 18 ans, n=64). Les valeurs obtenues dans les études sont comparables aux paramètres rapportés pour d'autres immunoglobulines.

Résumé des paramètres pharmacocinétiques de KIOVIG						
Paramètres	Enfants (12 ans ou moins)		Adolescents (de 13 à 17 ans)		Adultes (18 ans et plus)	
	Valeur Médiane	IC 95%*	Valeur Médiane	IC 95%*	Valeur Médiane	IC 95%*
	Demi-vie (jours)	41,3	20,2 à 86,8	45,1	27,3 à 89,3	31,9
C _{min} (mg/dl) (niveau résiduel)	2,28	1,72 à 2,74	2,25	1,98 à 2,64	2,24	1,92 à 2,43
C _{max} (mg/dl) (niveau maximal)	4,44	3,30 à 4,90	4,43	3,78 à 5,16	4,50	3,99 à 4,78
Récupération in vivo (%)	121	87 à 137	99	75 à 121	104	96 à 114
Récupération progressive (mg/dl) / (mg/kg)	2,26	1,70 à 2,60	2,09	1,78 à 2,65	2,17	1,99 à 2,44
AUC _{0-21d} (g.h/dl) (aire sous la courbe)	1,49	1,34 à 1,81	1,67	1,45 à 2,19	1,62	1,50 à 1,78

*IC – Intervalle de Confiance

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des composants naturels du corps humain.

La sécurité de KIOVIG a été démontrée dans plusieurs études pré-cliniques.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité répétée, de génotoxicité, et de toxicité sur la reproduction chez l'animal sont impossibles à mettre en œuvre en raison du développement d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues. Les résultats cliniques n'ayant apporté aucune preuve d'un potentiel carcinogène des immunoglobulines, aucune étude expérimentale sur les espèces hétérogènes n'a été menée.

1. DONNES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilité

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Si une dilution à des concentrations inférieures est nécessaire, une utilisation immédiate après dilution est recommandée.

La stabilité en cours d'utilisation de KIOVIG après dilution avec une solution de glucose à 5% jusqu'à une concentration finale de 50 mg/ml (5% d'immunoglobuline) a été démontrée pour une durée de 21 jours entre 2 et 8°C ainsi qu'entre 28 et 30°C ; cependant, ces études n'incluaient pas les aspects de contamination microbienne et de sécurité.

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 dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 25, 50, 100, 200 ml ou 300 ml de solution en flacon (verre type I), muni d'un bouchon (bromobutyle). Boîte de 1. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Si une dilution est nécessaire, l'utilisation d'une solution de glucose à 5% est recommandée. Pour obtenir une solution d'immunoglobuline à 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ml (10%) doit être diluée dans un volume égal de solution de glucose. Pendant la dilution, il est recommandé de réduire au maximum le risque de contamination microbienne.

Le produit doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration avant administration. La solution doit être claire ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Les solutions troubles ou présentant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

KIOVIG doit être administré uniquement par voie intraveineuse. Les autres voies d'administration n'ont pas été évaluées.

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

Baxter AG

Industriestrasse 67

A-1221 Vienne, Autriche

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

EU/1/05/329/001

EU/1/05/329/002

EU/1/05/329/003

EU/1/05/329/004

EU/1/05/329/005

EU/1/05/329/006

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

Date de première autorisation : 19 janvier 2006

Date de dernier renouvellement : 6 décembre 2010

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

10. DOSIMETRIE

<Sans objet>

11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tab A