

TEGELINE

REFERENTIEL PROMOTIONNEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TEGELINE 50 mg/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale 50 mg*

Pour 1 mL de solution reconstituée

*correspondant à une quantité totale en protéines, dont au moins 95% sont des IgG.

La poudre a une teneur maximale en IgA de 17mg/g de protéines et contient des traces de pepsine d'origine animale.

Après reconstitution :

- un flacon de 10 mL contient 0,5 g d'immunoglobuline humaine normale,
- un flacon de 50 mL contient 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale,
- un flacon de 100 mL contient 5 g d'immunoglobuline humaine normale,
- un flacon de 200 mL contient 10 g d'immunoglobuline humaine normale.

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

IgG1 : 50-68%

IgG2 : 27-43%

IgG3 : 2,6-4,2%

IgG4 : 1,7-3,3%

Produit à partir de plasma de donneurs humains.

Excipient à effet notoire : Ce médicament contient du sodium (maximum 0,635 mmol (ou 15 mg) pour 10 mL) ainsi que du saccharose (1 g pour 10 mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- **Traitement de substitution :**
 - déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale,
 - infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH,
 - déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier :
 - la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition,
 - l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection.
- **Traitement immunomodulateur :**
 - purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes,
 - rétinohoréïdite de Birdshot,
 - syndrome de Guillain et Barré de l'adulte,
 - neuropathie motrice multifocale (NMM),
 - polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC),
 - poussées aiguës de myasthénie,
- **Maladie de Kawasaki**

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie et l'intervalle entre les administrations dépendent de l'usage auquel est destiné le traitement (substitution ou immunomodulation) et de la demi-vie de l'immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (IgIV) *in vivo* chez les patients atteints de déficit immunitaire.

Chez les patients obèses ayant un indice de masse corporelle ≥ 30 , la dose thérapeutique de TEGELINE administrée en cas d'immunomodulation devra être adaptée au poids maigre afin d'éviter les complications rénales aiguës liées à l'augmentation de la pression oncotique et de la viscosité sanguine. Cette mesure ne dispense pas d'une étroite surveillance de la fonction rénale.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

- Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire primitif :

Le traitement doit avoir pour but d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'administration suivante d'IgIV) d'au moins 6 g/L. La persistance des infections peut amener à respecter un seuil d'IgG résiduel de 8 voire 10 g/L. Après le début d'un traitement par les IgIV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois. On peut recommander une dose de charge de 0,4 à 0,8 g/kg selon les circonstances (infection) puis une perfusion de 0,2 g/kg toutes les 3 semaines. Les doses d'IgIV nécessaires pour atteindre un taux résiduel de 6 g/L sont de l'ordre de 0,3 g/kg/mois, avec des extrêmes de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. La fréquence de perfusion varie de 15 jours à 1 mois. La survenue d'infections peut nécessiter l'emploi temporaire de perfusions plus fréquentes.

Dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs, un dosage des concentrations sériques d'IgG avant chaque perfusion s'avère nécessaire pour contrôler l'activité du traitement et éventuellement ajuster la dose ou l'intervalle d'administration.

- Traitement de substitution en cas de déficit immunitaire secondaire :

On peut recommander une dose de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, afin d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'IgIV) d'au moins 4 à 6 g/L.

Le traitement de substitution dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires peut être effectué à domicile. L'administration doit être initiée et surveillée par une infirmière ou une personne ayant satisfait à une formation spécifique par l'équipe hospitalière en charge du patient.

- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) :

Pour le traitement d'attaque, 0,8 à 1 g/kg/j au jour 1, éventuellement répété au jour 3, ou 0,4 g/kg/j pendant 2 à 5 jours. Ce traitement peut être renouvelé en cas de réapparition d'une thrombopénie sévère.

- Traitement de la rétinobulboïdite de Birdshot :

La posologie initiale sera de 1,6 g/kg sur 2 à 4 jours toutes les 4 semaines pendant 6 mois. En entretien, 1,2 g/kg sur 2 à 4 jours, toutes les 4 à 10 semaines.

- Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte :

0,4 g/kg de poids corporel/jour pendant 5 jours.

- Neuropathie motrice multifocale (NMM) :

Pour le traitement d'attaque, la posologie de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue pendant 6 mois.

Le traitement d'entretien est de 2 g/kg administrés sur 2 à 5 jours. L'intervalle entre les administrations de TEGELINE et la durée du traitement d'entretien seront adaptés au délai individuel de réapparition des symptômes chez les patients.

En l'absence d'effet thérapeutique, le traitement par TEGELINE pourra être arrêté après au minimum 3 mois et au maximum 6 mois de traitement.

- **Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :**

La posologie de 2 g/kg administrée sur 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue 4 mois maximum, en fonction de la réponse au traitement.

L'absence d'effet thérapeutique devra être évaluée à chaque cure et l'arrêt du traitement devra être envisagé après 3 mois de traitement sans effet.

- **Traitement des poussées aiguës de myasthénie :**

La posologie habituellement recommandée est de 1 g/kg, administrée sur une journée.

- **Maladie de Kawasaki :**

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

Posologie et mode d'administration

Indication	Posologie	Rythme des injections	Traitement associé
Traitement substitutif:			
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 2 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 6 g/L. La persistance des infections peut amener à respecter un seuil d'IgG résiduel de 8 voire 10 g/L	
Déficits immunitaires secondaires	0,2 à 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/L	
Traitement immuno modulateur :			
Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 à 1 g/kg Ou 0,4 g/kg/j	A J1, éventuellement répété à J3 Pendant 2 à 5 jours	
Rétinchoroïdite de Birdshot	Dose initiale : 1,6 g/kg sur 2 à 4 j Dose d'entretien : 1,2 g/kg sur 2 à 4 j	Toutes les 4 semaines pendant 6 mois Toutes les 4 à 10 semaines	
Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte	0,4 g/kg/j	Pendant 5 jours	
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose initiale : 2 g/kg sur 2 à 5 j Dose d'entretien : 2 g/kg sur 2 à 5 j	Toutes les 4 semaines pendant 6 mois L'intervalle entre les administrations et la durée du traitement d'entretien seront adaptés au délai individuel de réapparition des symptômes	
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	2 g/kg sur 5 j	Toutes les 4 semaines pendant <u>4 mois maximum</u> , en fonction de la réponse au traitement	
Poussées aiguës de myasthénie	1 g/kg sur 1 j	En une dose unique	
Maladie de Kawasaki	1,6 à 2,0 g/kg ou 2 g/kg	En plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours En une dose unique	Acide acétylsalicylique

Mode d'administration

TEGELINE se présente sous la forme d'une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables (solvant). Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Les IgIV doivent être exclusivement administrées par voie intraveineuse en une seule fois et immédiatement après reconstitution.

Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser un débit de 1 mL/kg/h pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 mL/kg/h.

Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale, la dose minimale efficace de TEGELINE devra être administrée et le débit de perfusion devra être réduit. Selon l'indication clinique, les doses de TEGELINE peuvent être fractionnées, en particulier dans les indications où les doses utilisées sont plus élevées, et une prolongation de l'intervalle entre les cures peut être envisagée (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier chez les patients présentant un déficit en IgA et avec des anticorps circulants anti-IgA ;
- hypersensibilité connue à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

TEGELINE contient 100 mg de saccharose par mL comme excipient. Bien que des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV commercialisées, celles contenant du saccharose comme excipient ont représenté la plus large part. Pour plus d'informations sur l'insuffisance rénale aiguë voir ci-dessous.

Pour l'établissement du diagnostic de neuropathie motrice multifocale (NMM), une expertise clinique préalable devra être réalisée auprès d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires.

L'initiation du traitement par TEGELINE des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) devra être réalisée après avis d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires.

Pour l'indication Traitement des poussées aiguës de myasthénie, l'avis d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires est recommandé, après initiation du traitement.

Certains effets indésirables peuvent être associés au débit d'administration. Le débit recommandé en rubrique 4.2 doit être scrupuleusement observé et les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Le risque de réactions anaphylactiques, voire d'état de choc, est plus fréquent :

- en cas de perfusion intraveineuse rapide (voir rubrique 4.2),
- chez les patients hypo- ou agammaglobulinémiques avec ou sans déficit en IgA et plus particulièrement lors de la première perfusion d'IgIV ou lorsque le dernier traitement par les IgIV remonte à plus de 8 semaines.

Les complications potentielles peuvent être souvent évitées. Il est souhaitable :

- de surveiller attentivement le débit des perfusions ;
- de s'assurer initialement de la tolérance de l'administration des IgIV par une perfusion lente (1 mL/kg/h) ;
- en cas de diabète latent où une glycosurie passagère peut survenir, de diabète ou de régime hypoglycémique, de tenir compte de la teneur en saccharose (2 g/g d'IgG) ;
- de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. Le patient doit être maintenu sous observation pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion. En cas de première perfusion d'IgIV ou d'intervalle prolongé depuis la dernière perfusion, le patient doit être maintenu sous observation pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

En cas de réactions de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion. Le traitement devra dépendre de la sévérité de la réaction. En cas de choc, le traitement symptomatique relatif à l'état de choc devra être instauré.

Chez tous les patients, l'administration de TEGELINE impose :

- une hydratation correcte avant l'initiation de la perfusion de TEGELINE,
- de surveiller la diurèse quotidiennement pendant la cure,
- de mesurer la créatininémie et l'urémie avant de commencer le traitement et pendant la cure,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse, ou de médicaments néphrotoxiques (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité

Les vraies réponses allergiques à ce médicament sont rares. Une intolérance aux immunoglobulines peut se développer dans les cas de déficit en IgA où le patient possède des anticorps anti-IgA.

Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients présentant un déficit spécifique en IgA, lorsque le déficit en IgA est le seul dysfonctionnement à résoudre.

Rarement, les IgIV peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'IgIV.

Thromboembolie

Cliniquement, l'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des réactions thromboemboliques comme infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde est connue. Ces événements sont probablement liés 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 de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotique préexistants (âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis, patients subissant des périodes prolongées d'immobilisation, patients sévèrement hypovolémiques et patients atteints de maladies provoquant une augmentation de la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion minimaux.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, une hypovolémie, une obésité, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale, la dose minimale efficace de TEGELINE devra être administrée à un débit de perfusion minimal. Selon l'indication clinique, les doses de TEGELINE peuvent être fractionnées, en particulier dans les indications où les doses utilisées sont plus élevées, et une prolongation de l'intervalle entre les cures peut être envisagée.

En cas d'insuffisance rénale, l'arrêt de TEGELINE 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'immunoglobuline humaine normale contenant différents excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part. Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. TEGELINE contient du saccharose (voir les excipients ci-dessus).

Méningite aseptique (MA)

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés en association avec des traitements par les IgIV.

L'arrêt des IgIV a permis une rémission de la MA, sans séquelles, en quelques jours.

Ce syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et 2 jours après le traitement par IgIV.

Les résultats de tests sur le liquide céphalorachidien sont souvent positifs avec une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³ et composée principalement de cellules de la lignée des

granulocytes, associée à une hyperprotéïnorachie allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. La MA pourrait survenir plus souvent en cas d'administration de doses élevées (2g/kg) d'IgIV.

Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps dirigés contre les groupes sanguins qui pourraient agir en tant qu'hémolysines. Ces anticorps en se fixant *in vivo* aux érythrocytes du patient, peuvent induire une réaction positive à l'antiglobuline directe (test de Coombs) et, plus rarement, une hémolyse en raison d'une séquestration accrue des érythrocytes. Une anémie hémolytique pourrait apparaître suite à une hémolyse importante. Une surveillance des signes et des symptômes cliniques d'hémolyse doit être effectuée chez les patients recevant des IgIV. (Voir rubrique 4.8).

Neutropénie/Leucopénie

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

Interférence avec des tests sérologiques

Après administration d'immunoglobuline humaine normale, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de sérologies positives temporaires.

Ce médicament contenant des anticorps anti-érythrocytaires, son administration peut être suivie de façon transitoire d'un test de Coombs positif.

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 VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis de virus non enveloppés tel que le VHA.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que 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.

Ce médicament contient du sodium et du saccharose

Ce médicament contient au maximum 0,635 mmol (ou 15 mg) de sodium pour 10 mL. A prendre en compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

Ce médicament contient 1 g de saccharose pour 10 mL, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

A chaque administration de TEGELINE, le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur le flacon doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

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

Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques

L'utilisation concomitante de médicaments présentant une toxicité rénale augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë. Si une telle combinaison est nécessaire pendant le traitement avec l'IgIV, il faut envisager un fractionnement de la dose et un débit de perfusion minimal et il faut assurer une hydratation correcte et le suivi biologique des paramètres rénaux.

Les médicaments ayant un potentiel néphrotoxique sont représentés en particulier par les agents de contraste iodés, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les aminosides, les organoplatines, de fortes doses de méthotrexate, la ciclosporine, le tacrolimus, certains antiparasitaires tels que la pentamidine ou certains antiviraux tels que le foscarnet, les « ciclovirs ».

En association avec un diurétique de l'anse, le risque d'insuffisance rénale aiguë est augmenté, en particulier lors de l'initiation ou l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ou un inhibiteur direct de la rénine (voir rubrique 4.4).

Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobuline humaine normale peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après perfusion de ce médicament, attendre au minimum 6 semaines (de préférence 3 mois) avant d'administrer ce type de vaccins.

Si le patient a reçu des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) au cours des 2 semaines précédant la perfusion, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux peut être nécessaire en vue d'un éventuel rappel.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec TEGELINE et l'expérience chez la femme enceinte est limitée. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, les IgIV ne doivent être administrées chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité bien établie.

Allaitement

Les protéines contenues dans les IgIV sont des constituants normaux du plasma humain. Leur passage dans le lait maternel ne doit pas provoquer d'effets indésirables chez le nouveau-né.

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

Rien ne suggère que les IgIV diminuent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors de l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine normale, des réactions d'intolérance de type frissons, céphalées, sensations vertigineuses, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, pression artérielle basse 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 méningite aseptique réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ont été observés avec l'immunoglobuline humaine normale. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez certains patients, en particulier, chez ceux des groupes sanguins A, B et AB. Plus rarement, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion pourrait survenir après le traitement par des IgIV à forte dose (voir également rubrique 4.4).

Des cas d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.

Très rarement ont été constatés des événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous fait référence à la Classification des Systèmes d'Organes MedDRA (CSO et Terme Préféré (TP)). Ce tableau présente les effets indésirables observés lors de 8 études durant lesquels 533 patients ont été exposés à TEGELINE ainsi que les effets indésirables observés depuis la mise sur le marché.

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 ($< 1/10\ 000$).

La fréquence des effets indésirables observés depuis la mise sur le marché ne peut pas être calculée et apparaît comme fréquence indéterminée.

Fréquence des Effets Indésirables rapportés avec TEGELINE

Classification des systèmes d'organes MedDRA CSO	Effets indésirables (TP)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (incluant Anémie normochrome normocytaire), leucopénie, neutropénie, thrombopénie	Peu fréquent
	Hémolyse	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (avec ses symptômes tels que bronchospasme)	Fréquent
	Réaction anaphylactique, choc anaphylactique	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Agitation, anxiété	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensation vertigineuse, tremblement	Peu fréquent
	Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Angine de poitrine, angor instable	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
	Bouffée congestive, bouffée de chaleur, pâleur, phlébite, crise aiguë d'hypertension	Peu fréquent
	Réactions thromboemboliques telles que : embolies pulmonaires, thromboses veineuses et artérielles (profondes et superficielles), accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, coagulation intravasculaire disséminée	Fréquence indéterminée
	Hypotension	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, sensation de gorge serrée	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement	Fréquent
	Douleur abdominale haute, odeur de l'haleine	Peu fréquent

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction cutanée (incluant érythème, rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux et rash prurigineux)	Fréquent
	Dermatite psoriasiforme, hyperhidrose, prurit, urticaire	Peu fréquent
	Réaction eczémateuse*	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, myalgie	Peu fréquent
	Dorsalgie	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Atteinte de la fonction rénale (incluant Insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale)	Fréquent
	Nécrose tubulaire aiguë	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons, hyperthermie, fièvre	Fréquent
	Asthénie, douleur thoracique, dysgueusie, réactions au site d'administration** (incluant inflammation au site du cathéter et lymphangite), sensation de froid, sensation de chaud, syndrome grippal, malaise, douleur	Peu fréquent
Investigations	Transaminases augmentées, alanine aminotransférase augmentée	Fréquent
	Créatinine sanguine augmentée, pression artérielle augmentée	Peu fréquent

* MedDRA LLT
**MedDRA HLG

Insuffisance rénale

Des cas d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë, avec parfois une nécrose tubulaire aiguë, ont été rapportés, en particulier chez des patients ayant reçu de fortes doses de TEGELINE. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, comme par exemple une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, de l'hypertension artérielle, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un sujet âgé de plus de 65 ans (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été rapporté avec TEGELINE, la survenue de certains effets secondaires (voir rubrique 4.8) dose-dépendants pourrait être favorisée : méningite aseptique, insuffisance rénale, hyperviscosité sanguine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunserums et immunoglobulines, immunoglobuline humaine normale, code ATC : J06BA02

TEGELINE contient principalement des immunoglobulines G (IgG) présentes chez la population normale.

Ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1000 dons.

Ces IgG présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux, dont les taux peuvent être mis à disposition du corps médical sur demande.

Le respect des fonctions biologiques des immunoglobulines a été validé par un test de la fonction Fc.

Le mécanisme d'action du traitement immunomodulateur des IgIV est multifactoriel, impliquant l'immunité humorale et cellulaire.

Des administrations appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale un taux anormalement bas d'IgG.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les IgIV ont une biodisponibilité complète et immédiate dès l'administration par voie intraveineuse. Les IgIV sont rapidement réparties entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre est atteint entre les compartiments intra et extravasculaires en 3 à 5 jours environ.

La demi-vie de TEGELINE, mesurée chez des patients présentant un déficit immunitaire primitif, est de $36,4 \pm 16,5$ jours. La demi-vie des IgIV est variable en fonction du statut immun du patient.

Les immunoglobulines monomériques solubles et les complexes immuns sont dégradés par le système réticulo-endothélial.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de TEGELINE.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : saccharose et chlorure de sodium.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

L'immunoglobuline humaine normale ne doit être mélangée avec aucun autre produit et(ou) médicament.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution, une administration immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

TEGELINE 0,5 g/10 mL : Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 10 mL de solvant en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert et une aiguille filtre - boîte de 1.

TEGELINE 2,5 g/50 mL : Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 100 mL de solvant en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection avec un kit de reconstitution (seringue de 50 mL, une aiguille-filtre et une prise d'air) ainsi qu'un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

TEGELINE 5 g/100 mL : Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 100 mL de solvant en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert ainsi qu'un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

TEGELINE 10 g/200 mL : Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 200 mL de solvant en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

Mode de reconstitution :

TEGELINE 0,5 g/10 mL, 5 g/100 mL et 10 g/200 mL avec le système de transfert:

- Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Maintenir les deux flacons dans une position horizontale (évent vers le haut) et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre. Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Placer immédiatement l'ensemble dans une position verticale, flacon de solvant bien au-dessus du flacon de poudre, de façon à permettre le transfert du solvant vers la poudre.
- Pendant le transfert, diriger le jet de solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide avec le système de transfert puis le jeter dans un collecteur adapté aux déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI).
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- La mise en solution ainsi opérée doit être totale en moins de 30 minutes.

TEGELINE 2,5 g/50 mL avec le kit de reconstitution :

La reconstitution de cette présentation s'effectue avec un flacon de solvant de 100 mL. Seuls 50 mL seront prélevés et utilisés pour la reconstitution du produit à administrer.

- Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant de 100 mL (eau pour préparations injectables).
- Désinfecter la surface du bouchon du flacon de solvant.
- Retirer la prise d'air de son blister puis retirer le capuchon protecteur.

- Enfoncer la prise d'air sur le bord du bouchon du flacon de solvant, en évitant le centre du bouchon.
- Retirer la seringue de 50 mL de son blister.
- Retirer avec précaution l'aiguille-filtre de son blister.
- Retirer avec précaution le capuchon protecteur de l'aiguille-filtre.
- Insérer l'aiguille-filtre sur la seringue de 50 mL.
- Enfoncer, au centre du bouchon du flacon de solvant, l'aiguille-filtre (avec la seringue de 50 mL) en faisant attention à ne pas obstruer l'arrivée de la prise d'air.
- Retourner le flacon de solvant à l'envers puis prélever 50 mL de solvant en tirant le piston de la seringue vers le bas.
- Retirer l'ensemble aiguille-filtre/seringue (remplie de solvant) du flacon de solvant.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface du bouchon du flacon de poudre.
- Enfoncer verticalement l'aiguille-filtre de la seringue de 50 mL remplie de solvant, au centre du bouchon du flacon de poudre.
- Appuyer sur le piston de la seringue pour transférer le solvant dans le flacon de poudre. Pendant le transfert, diriger le jet du solvant sur toute la surface de la poudre. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée dans le flacon de poudre.
- Retirer l'ensemble seringue/aiguille-filtre puis les jeter dans un collecteur adapté aux déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI).
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- Jeter le flacon de solvant avec le solvant non utilisé de manière appropriée.
- La mise en solution ainsi opérée doit être totale en moins de 30 minutes.

Quel que soit le mode de reconstitution, le produit reconstitué doit être examiné visuellement afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules. La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.

Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.

Administration :

TEGELINE 0,5 g/10 mL : équiper une seringue avec l'aiguille-filtre et aspirer la solution reconstituée.

TEGELINE 2,5 g/50 mL, 5 g/100 mL et 10 g/200 mL : équiper le flacon contenant la solution reconstituée avec le nécessaire de perfusion muni d'un filtre non stérilisant de 15 µm.

Le débit sera adapté en fonction de la tolérance clinique sans dépasser un débit de 1 mL/kg/h pendant la première demi-heure, puis en augmentant progressivement sans dépasser 4 mL/kg/h.

Immédiatement après reconstitution, injecter la solution par voie intraveineuse en une seule fois.

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

LFB BIOMÉDICAMENTS

3, AVENUE DES TROPIQUES

ZA DE COURTABOEUF

91940 LES ULIS

Tél : + 33 (0)1 69 82 70 04

E-mail : infomed@lfb.fr

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

- 34009 559 895 3 0 : poudre en flacon (verre) + 10 mL de solvant en flacon (verre) avec un système de transfert et une aiguille-filtre - boîte de 1.
- 34009 559 897 6 9 : poudre en flacon (verre) + 100 mL de solvant en flacon (verre) avec un kit de reconstitution et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.
- 34009 559 898 2 0 : poudre en flacon (verre) + 100 mL de solvant en flacon (verre) avec un système de transfert et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

- 34009 559 899 9 8 : poudre en flacon (verre) + 200 mL de solvant en flacon (verre) avec un système de transfert et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre - boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 31 Juillet 1996

Date de dernier renouvellement : 31 Juillet 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31 juillet 2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

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

Agréé collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A exceptée l'indication « poussées aiguës de myasthénie ».

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par LFB BIOMEDICAMENTS ayant pour finalité la gestion des interactions entre vous et LFB BIOMEDICAMENTS ainsi que la gestion et le suivi de l'activité d'information promotionnelle.

Dans les limites et conditions de la réglementation applicable, vous disposez de droits d'accès, rectification, opposition, effacement de vos données ainsi que d'un droit à la limitation du traitement. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter le site <https://lesmedicamentslfb.lfb-agera.com>. Pour exercer vos droits, vous pouvez écrire à privacy@lfb.fr ou LFB BIOMEDICAMENTS – Direction Juridique et Conformité – DPO - 3 avenue des Tropiques, BP 40305, 91958 Courtabœuf Cedex. Vous disposez également du droit de saisir la CNIL.

Pour contacter le LFB : Information Médicale : infomed@lfb.fr ;

Pharmacovigilance : pharmacovigilance@lfb.fr

LFB BIOMEDICAMENTS s'engage à respecter la charte de l'information promotionnelle et son référentiel de certification ainsi que le code de déontologie de l'entreprise disponible sur : www.groupe-lfb.com

Les délégués en charge de l'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter ces règles de déontologie et répondre à toutes vos questions.

Concernant votre satisfaction sur la Qualité de la Visite Médicale, vous pouvez contacter : qualitevm@lfb.fr.

000000883/14.0