

# CLAIRYG 50

## REFERENTIEL PROMOTIONNEL

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

1 mL contient :

Immunoglobuline humaine normale ..... 50 mg\*

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

Un flacon de 20 mL contient 1 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.

Un flacon de 400 mL contient 20 g d'immunoglobuline humaine normale.

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

- IgG1 : 55 – 67 %
- IgG2 : 29 – 37 %
- IgG3 : 1 – 4 %
- IgG4 : 1 – 3 %

La teneur maximale en IgA est de 22 microgrammes/mL.

Fabriquée à partir de plasma issu de dons 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, isotonique au plasma.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

CLAIRYG est prescrit pour :

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

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

\* Incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG contre les antigènes polysaccharidiques pneumococciques ou les antigènes polypeptidiques contenus dans les vaccins.

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

- Thrombopénie immunitaire 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 substitutif doit être instauré et contrôlé sous la surveillance d'un médecin spécialiste du traitement des déficits immunitaires.

#### **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 du patient doit être ajustée chez les patients maigres 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 (c'est-à-dire mesuré avant l'administration suivante d'IgIV) d'au moins 6 g/L ou dans la fourchette de référence 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 une seule administration suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel d'au moins 6 g/L est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg par 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 niveaux résiduels plus élevés.

#### *Déficits immunitaires secondaires (DIS) (tel que définis en section 4.1)*

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

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. La dose doit être ajustée, si nécessaire, pour obtenir une protection optimale contre les infections, une augmentation 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.

#### **Thrombopénie immunitaire primaire:**

Il existe deux schémas posologiques alternatifs :

- 0,8 à 1 g/kg administrés le premier jour, éventuellement renouvelé dans les trois jours
- 0,4 g/kg administrés quotidiennement pendant 2 à 5 jours.

Ce traitement peut être renouvelé 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 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 administrée sur 2 à 5 jours consécutifs.

Dose d'entretien : 1 g/kg administrée sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines

L'effet thérapeutique devra être évalué après chaque cure. En cas d'absence d'effet thérapeutique 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.

La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

### **Neuropathie Motrice Multifocale (NMM)**

Dose de charge : 2 g/kg administrée 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 thérapeutique devra être évalué après chaque cure. En cas d'absence d'effet thérapeutique 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.

La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

<b>Indication</b>	<b>Dose</b>	<b>Fréquence des injections</b>
Traitement substitutif		
<i>Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs</i>	- 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
<i>Déficits immunitaires secondaires (tels que définis dans la rubrique 4.1)</i>	0,2 à 0,4 g/kg	- toutes les 3 à 4 semaines
<i>Traitement immunomodulateur:</i>		
<i>Thrombopénie immunitaire primaire</i>	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
<i>Syndrome de Guillain-Barré</i>	0,4 g/kg/j	- pendant 5 jours
<i>Maladie de Kawasaki</i>	2 g/kg	- en dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique

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

#### **Population pédiatrique**

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 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**

Par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit initial inférieur ou égal à 1 mL/kg/h pendant 30 minutes. Voir la section 4.4. En cas de réaction indésirable, le débit d'administration doit être réduit ou la perfusion arrêtée. Si CLAIRYG est bien toléré le débit peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 4 mL/kg/h.

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

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobuline humaine) ou à l'un des constituants de la préparation (voir rubrique 4.4 et 6.1).

Les patients présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, une anaphylaxie pouvant être provoquée par un produit contenant des IgA.

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

##### Traçabilité

A chaque administration de CLAIRYG à un patient, le nom et le numéro de lot du produit doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

##### Précaution d'usage

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

- ne sont pas hypersensibles à l'immunoglobuline humaine normale en perfusant d'abord lentement le produit ( $\leq 1 \text{ mL/kg/h}$ );
- sont étroitement surveillés à la recherche de tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, lors de la première administration d'immunoglobulines humaines normales, 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 tout effet indésirable potentiel. 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 d'administration doit être réduit ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité des effets indésirables

##### Réaction au point de perfusion

Certains effets indésirables (ex. maux de tête, bouffées vasomotrices, frissons, myalgie, respiration sifflante, tachycardie, douleur au bas du dos, 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.

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 non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente

##### **Hypersensibilité**

Les vraies réactions d'hypersensibilités sont rares.

L'anaphylaxie peut être développée chez les patients

- en présentant un déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA.
- ayant présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobulines humaines normales.

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

##### **Thromboembolisme**

Cliniquement, l'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des événements thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde 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 de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risques thrombotiques préexistants (tels que l'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 d'immobilisation prolongées, patients sévèrement hypovolémiques et patients atteints de maladies provoquant une augmentation de la viscosité sanguine).

Chez les patients présentant un risque thrombotique, les IgIV doivent être administrées au débit de perfusion et aux doses les plus faibles possibles.

### **Insuffisance rénale aiguë**

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, comme par exemple une insuffisance rénale préexistante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque potentiel accru de développer une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau à des intervalles appropriés. Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, les produits à base d'IgIV doivent être administrés à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.

En cas d'atteinte rénale une interruption des 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 des excipients divers tels que saccharose, glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisateur représentent une part disproportionnée du nombre total de notifications. Chez les patients à risque, l'utilisation d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. CLAIRYG ne contient ni saccharose ni maltose ni glucose.

En raison de la teneur en mannitol correspondant à 32 mg/mL soit une quantité de 640 mg par kg pour une posologie de 1g/kg, CLAIRYG doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un traitement diurétique et les patients en état de déshydratation.

### **Méningite aseptique (MA)**

Le syndrome de méningite aseptique a été rapporté en association avec des traitements par les IgIV. Ce syndrome apparaît habituellement plusieurs heures à 2 jours après le traitement par IgIV.

Les analyses du liquide céphalorachidien (LCR) donnent souvent des résultats positifs avec une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm<sup>3</sup> et composée principalement de cellules de la lignée des granulocytes, associée à une hyperprotéinorachie 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.

Les patients présentant de tels signes et symptômes devraient 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 de la MA, 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 par des immunoglobulines, provoquant une réaction antiglobine directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut apparaître suite à un traitement par IgIV en raison d'une séquestration accrue des globules rouges. 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 aiguë post-transfusionnel (TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury)**

Chez les patients traités par des IgIV, des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique (TRALI) ont été rapportés. Le TRALI se caractérise par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes typiques 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 humaines normales, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps administrés 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, tel que le test direct à l'antiglobuline (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 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.

### **Sportifs**

L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant du mannitol pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

### **Population pédiatrique**

Les mises en garde et précautions mentionnées 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 d'administrer ce type de vaccins. 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**

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

### **Population pédiatrique**

Les interactions énumérées s'appliquent aux adultes et 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 et allaitant. 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 nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus ni sur le nouveau-né.

### Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet négatif sur les nouveau-nés / enfants allaités n'est attendu.

### Fertilité

L'expérience clinique acquise avec les immunoglobulines humaines normales suggère qu'aucun effet néfaste sur la fertilité n'est à craindre.

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

Certaines réactions indésirables associées à CLAIRYG pourraient altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 causés par les immunoglobulines humaines normales (en fréquence décroissante) englobent (voir également la rubrique 4.4) :

- frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausée, arthralgie, hypotension et lombalgie modérée
- réactions hémolytiques réversibles ; en particulier chez les patients présentant des groupes sanguins A, B et AB et (rarement) une anémie hémolytique nécessitant une transfusion
- (rarement) une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même lorsque le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure
- (rarement) réactions cutanées transitoires (y compris des cas de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée)
- réactions thromboemboliques (très rares) telles que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
- cas de méningite aseptique réversible
- cas d'augmentation du taux de créatinine sérique et / ou de survenue d'insuffisance rénale aiguë
- cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury)

### Tableau des effets indésirables :

Quatre études cliniques ont été menées avec CLAIRYG en France :

- Une étude chez 22 patients adultes atteints d'un déficit immunitaire primitif et traités pendant 6 mois à une dose moyenne de 0.45 g/kg toutes les 3 ou 4 semaines.
- Une étude au long cours chez 23 patients atteints d'un déficit immunitaire primitif (dont 11 étaient déjà inclus dans l'étude précédente) incluant 17 adultes et 6 adolescents. Les patients ont été traités à une dose moyenne de 0.48 g/kg toutes les 3 à 4 semaines sur une durée moyenne de 2 ans et 7 mois.
- Une étude chez 19 patients adultes atteints de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) et ayant un taux de plaquettes  $<30 \times 10^9/L$ . Les patients ont reçu une dose de 1 g/kg éventuellement renouvelable dans les 3 jours.
- Une étude chez 20 patients adultes atteints de polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique traités de manière répétée à une dose et un intervalle d'administration adaptés à chaque patient. Ces patients ont reçu en moyenne une dose de 1.5 g/kg toutes les 6 semaines durant environ 6 mois.

En tout, lors des essais cliniques 1263 perfusions de CLAIRYG ont été administrées chez 73 patients.



Les réactions indésirables rapportées dans ces études et considérées comme au moins possiblement liées au traitement ainsi que les effets indésirables observés depuis la mise sur le marché sont listés ci-dessous. Le tableau est présenté selon le système de classification MedDRA (System Organ Class (SOC) et Preferred Term).

Les fréquences par perfusion sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), très rare ( $< 1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

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 CLAIRYG

Classes de Systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Réactions indésirables	Fréquence par perfusion
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie	Rare
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique  Réaction d'hypersensibilité (pouvant se traduire par des troubles généraux (malaise, frissons, hyperthermie), cutanés (rash, érythème, eczéma, urticaire, prurit), respiratoires (bronchospasme, détresse respiratoire) et réaction au point d'injection	Rare  Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Méningite aseptique, Méningisme, Troubles méningés  Céphalées Sensation vertigineuse	Fréquence indéterminée  Fréquent Rare
Affections vasculaires	Evénements thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse)  Hypertension Hypotension	Fréquence indéterminée  Peu fréquent Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Douleur oropharyngée	Rare Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissement Douleur abdominale Diarrhée	Peu fréquent Peu fréquent Rare Rare
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Rash Rash érythémateux Prurit	Peu fréquent Peu fréquent Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies Douleur aux extrémités Dorsalgie	Peu fréquent Peu Fréquent Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Frissons Asthénie Douleur* Douleur au point de perfusion Sensation de froid Inconfort Inflammation au site de perfusion	Peu fréquent Peu fréquent Peu Fréquent Fréquent* Peu fréquent Peu fréquent Rare Peu fréquent

Investigations	Créatinine sanguine augmentée (légère augmentation réversible et transitoire sans répercussion clinique)	Rare
	Test de Coombs indirect positif	Rare

\* Absence de précision sur le site et le type de douleur ; effet présenté par un seul patient au cours de 14 perfusions.

### **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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### **4.9. Surdosage**

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, y compris chez les patients âgés ou chez les patients présentant 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 dons. 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, mais comprend des effets immunomodulateur.

L'efficacité de CLAIRYG dans le traitement substitutif a été évaluée chez un total de 34 patients atteints de DIP (28 adultes et 6 adolescents), dont 1 patient naïf de traitement.

L'efficacité de CLAIRYG dans l'immunomodulation a été évaluée chez 19 patients adultes atteints de PTI ayant un taux de plaquettes < 30 x 10<sup>9</sup>/L et chez 19 patients adultes atteints de PIDC.

Dans le cadre de l'étude PIDC, 39 patients traités depuis au moins 6 mois et pour lesquels la dose minimale efficace d'IVIG avait été déterminée, ont reçu en double aveugle, soit Clairyg soit Tégéline à une dose identique à celle qu'ils recevaient avant leur inclusion dans l'étude. La rechute était définie soit par une aggravation de 1 point sur l'échelle INCAT ajustée suivie d'un renforcement du traitement de la PIDC, soit par une aggravation d'au moins 2 points sur l'échelle INCAT ajustée. Durant les 6 mois de suivi, 18 des 19 patients sous Clairyg (94.7%) n'ont pas présenté de rechute, versus 18 des 20 patients sous comparateur (90%).

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

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

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.

La demi-vie médiane de CLAIRYG déterminée chez des patients atteints de DIP était de 34 jours. La 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.

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

Les données précliniques obtenues sur la base d'études de toxicité conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité à doses répétées et de toxicité sur la reproduction chez l'animal sont impossibles à réaliser en raison de l'induction, chez l'animal, d'anticorps dirigés contre la protéine humaine (ou contre les protéines hétérologues).

Aucun potentiel mutagène n'a pu être mis en évidence.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Mannitol, Glycine, Polysorbate 80, Eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

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

### **6.3. Durée de conservation**

2 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.

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

20 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL ou 400 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule – boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle. Ne pas utiliser de solution présentant un aspect trouble ou contenant un dépôt.

Seuls les dispositifs médicaux sans DEHP devront être utilisés.

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

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

### **LFB BIOMEDICAMENTS**

3 AVENUE DES TROPIQUES ZA DE COURTABOEUF  
91940 LES ULIS

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

- 34009 576 186 7 4 : 20 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule - Boîte de 1
- 34009 576 187 3 5 : 50 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule - Boîte de 1
- 34009 576 189 6 4 : 100 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule - Boîte de 1
- 34009 576 190 4 6 : 200 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule - Boîte de 1
- 34009 576 191 0 7 : 400 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule - Boîte de 1

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

Date de première autorisation : 24 Décembre 2009

Date de dernier renouvellement : 02 Juin 2017

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 Septembre 2019

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.

*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](mailto: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](mailto:infomed@lfb.fr) ;*

*Pharmacovigilance : [pharmacovigilance@lfb.fr](mailto: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](http://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](mailto:qualitevm@lfb.fr).*