

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 approximatives) :

IgG1 : 55 – 67 %

IgG2 : 29 – 37 %

IgG3 : 1 – 4 %

IgG4 : 1 – 3 %

La teneur maximale en IgA est de 20 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

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 les patients atteints d'infections sévères ou récidivantes, avec traitement antimicrobien inefficace et soit un **déficit avéré en anticorps spécifiques (DAAS)** * soit un taux d'IgG sériques < 4 g/L.

* DAAS = Incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG 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 :

- Thrombocytopénie immune primaire (PTI) chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2).
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement 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 corporel du patient peut nécessiter un ajustement chez les patients en sous-poids ou en surpoids.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs (DIP) :

Le traitement doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant l'administration suivante d'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 dose unique suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux d'IgG résiduel 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.

Traitement substitutif dans les 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 3 à 4 semaines.

Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. La dose doit être ajustée, si nécessaire, pour obtenir une protection optimale contre les infections ; une augmentation de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infection.

Immunomodulation dans :

Thrombopénie immunitaire primaire

Il existe deux schémas posologiques possibles :

- 0,8 à 1 g/kg administrés le jour 1 ; cette dose peut être répétée une fois dans les 3 jours.
- 0,4 g/kg administrés quotidiennement pendant 2 à 5 jours. Le 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

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

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

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

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

Si le traitement est efficace, sa poursuite sur le long terme doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse.

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 administrés sur 2 à 5 jours consécutifs.
- Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

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

Si le traitement est efficace, sa poursuite sur le long terme doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse.

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 :

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

Indication	Dose	Fréquence des perfusions
Neuropathie Motrice Multifocale (NMM)	<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 (0 - 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 excipients (voir rubrique 4.4 et 6.1).

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

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 (≤ 1 mL/kg/h),
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme. En particulier, lors de la première administration d'immunoglobulines humaines normales, dans le cas d'un changement de produit d'IgIV ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion, dans un environnement médical contrôlé, afin de détecter tout effet indésirable potentiel et de s'assurer qu'un traitement d'urgence peut être administré immédiatement en cas de problème. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion.

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

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

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

Réaction liée à la perfusion

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

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

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

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilités sont rares.

L'anaphylaxie se développe chez les patients :

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

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

Thromboembolisme

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

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

Insuffisance rénale aiguë

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

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

En cas d'atteinte rénale, un arrêt d'IgIV doit être envisagé.

Bien que ces cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreux produits à base d'IgIV contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisateur représentent une part disproportionnée du nombre total de

notifications. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits à base d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. 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 1 g/kg, CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion, doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un traitement diurétique et les patients en état de déshydratation.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Le SMA a été rapporté en association avec des traitements par les IgIV.

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

Les analyses du liquide céphalorachidien (LCR) donnent souvent des résultats positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une augmentation du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL. Le SMA pourrait survenir plus souvent en cas d'administration de doses élevées (2 g/kg) d'IgIV.

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

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

Anémie hémolytique

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

Neutropénie / Leucopénie

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

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

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

Interférence avec les tests sérologiques

Après administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés passivement dans le sang peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.

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

Agents transmissibles

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

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

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et vis-à-vis des virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

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

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro du produit chaque fois que CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion, est administré à un patient, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot 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 d'emploi mentionnées ci-dessus s'appliquent aux enfants comme aux adultes.

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

Vaccins constitués de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut altérer, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité de vaccins constitués de virus vivants atténués tels que les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette diminution d'efficacité peut persister pendant 1 an. Ainsi, chez les patients recevant un vaccin contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

Diurétiques de l'anse

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

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion, peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses peuvent survenir après l'administration de la substance active (voir section 4.8). Les patients présentant des réactions indésirables pendant le traitement doivent attendre leur disparition avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

- Frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausée, arthralgie, hypotension et lombalgie modérée.
- Réactions hémolytiques réversibles ; en particulier chez certains patients ayant des groupes sanguins A, B et AB et dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion.
- (Rarement) une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.
- (Rarement) réactions cutanées transitoires (y compris des cas de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée).
- (Très rarement) réactions thromboemboliques 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 aigu post-transfusionnel (TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury).

Tableau des effets indésirables :

Le tableau ci-dessous présente un résumé des effets indésirables observés dans 5 essais cliniques incluant une étude post-commercialisation non interventionnelle, ainsi que provenant d'autres sources post commercialisation. Au cours des études, 1812 perfusions de CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion, ont été administrées chez 132 patients.

Les effets indésirables ont été classés selon la classification MedDRA (classes de systèmes d'organes (SOC) et termes préférentiels) et la fréquence.

Les fréquences de survenue des effets indésirables ont été estimées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de Systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effets indésirables (terme préférentiel)	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie	Fréquent	Peu fréquent
	Monocytopénie	Peu fréquent	Rare
	Neutropénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Leucopénie	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique	Peu fréquent	Rare
	Réaction d'hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique)	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent	Fréquent
	Etourdissements (y compris sensations vertigineuses)	Fréquent	Peu fréquent
	Migraine	Peu fréquent	Peu fréquent
	Méningite aseptique	Peu fréquent	Rare

Classes de Systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effets indésirables (terme préférentiel)	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
	Présyncope	Peu fréquent	Rare
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent	Peu fréquent
	Hypotension	Peu fréquent	Rare
	Bouffée de chaleur	Peu fréquent	Rare
	Réactions thromboemboliques (y compris infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent	Rare
	Dysphonie	Peu fréquent	Rare
	Douleur oropharyngée	Peu fréquent	Rare
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Nausées	Fréquent	Peu fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent	Peu fréquent
	Diarrhées	Peu fréquent	Rare
	Ulcération de la bouche	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Rash	Fréquent	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent	Rare
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Rare
	Erythème	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Dermatite exfoliative	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs aux extrémités	Fréquent	Peu fréquent
	Arthralgies	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dorsalgies	Peu fréquent	Rare
	Spasmes musculaires	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Douleurs musculo- squelettiques	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée

Classes de Systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effets indésirables (terme préférentiel)	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent	Peu fréquent
	Asthénie	Fréquent	Peu fréquent
	Réaction au site d'administration	Fréquent	Peu fréquent
	Frissons	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur	Peu fréquent	Peu fréquent
	Œdème périphérique	Peu fréquent	Rare
	Malaise	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation de la créatinémie	Fréquent	Peu fréquent
	Test de Coombs indirect positif	Peu fréquent	Rare
	Diminution de la clairance de la créatinine	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G (IgG) qui présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps anti-IgG présents chez la population normale. En général, ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un minimum de 1000 donateurs. La distribution des sous-classes d'immunoglobuline G est proportionnellement très proche de celle du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux anormalement bas d'immunoglobuline G.

Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas complètement élucidé, mais comprend toutefois des effets immunomodulateurs.

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 $< 30 \times 10^9/L$ 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%).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de PTI, DIP, MMN et CIDP.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Elimination

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.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion chez les patients pédiatriques.

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 avec 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.

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

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

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

Les produits reconstitués doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration afin de détecter la présence de particules et d'une décoloration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle. Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

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

Seuls les dispositifs médicaux sans DEHP devront être utilisés.

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

LFB BIOMEDICAMENTS

3 AVENUE DES TROPIQUES ZA DE COURTABOEUF

91940 LES ULIS

FRANCE

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 RENOUVELLEMENT 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

01 juillet 2026

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-agma.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.

DOC-000000703/12.0