

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 mai 2019*****immunoglobuline humaine normale*****CLAIRYG 50 MG/ML, solution pour perfusion**

B/1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 576 186 7 4)

B/1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 576 187 3 5)

B/1 flacon en verre de 100 ml (CIP : 34009 576 189 6 4)

B/1 flacon en verre de 200 ml (CIP : 34009 576 190 4 6)

B/1 flacon en verre de 500 ml (CIP : 34009 576 191 0 7)

Laboratoire LFB BIOMEDICAMENTS

Code ATC	J06BA02 (immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication Modification de RCP
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 - 18 ans) en cas de : [...] Neuropathie motrice multifocale (NMM). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée.

SMR	Important
ASMR	La spécialité CLAIRYG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.
ISP	CLAIRYG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité CLAIRYG est recommandée en 1ère intention, comme les autres Ig I.V. ayant l'indication dans la NMM, malgré les limites des données d'efficacité publiée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 24/12/2009 (procédure nationale) Rectificatif d'AMM du 31/05/2017 : Extension d'indication dans la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) Rectificatif d'AMM du 04/01/2019 (objet de cet avis) : Extension d'indication dans la Neuropathie motrice multifocale (NMM) et harmonisation des RCP Européens pour toutes les Ig I.V. ¹ (cf. tableau face/face en Annexe 012) L'AMM est accompagnée d'un PGR (cf. chapitre 8.2.4)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang 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.
Classification ATC	2017 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication de la spécialité CLAIRYG dans « le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 - 18 ans) en cas de Neuropathie motrice multifocale (NMM) ».

Cette extension d'indication fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig I.V.¹. Le modèle commun de RCP pour toutes les Ig I.V. inclus également d'autres modifications qui ont été intégrées au RCP de CLAIRYG (Cf tableau face/face en Annexe 012) :

- Reformulation de l'indication relative aux déficits immunitaires secondaires ;
- Modification de la posologie pour la maladie de Kawasaki ;
- Ajout dans les effets secondaires de la neutropénie / leucopénie et du syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI : Transfusion Related Acute Lung Injury).

La Commission avait déjà évalué CLAIRYG dans son avis initial du 10 février 2010 puis dans une extension d'indication dans les PIDC le 6 décembre 2017. Dans toutes ces indications déjà évaluées, CLAIRYG a obtenu un SMR important et une ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie IV.

¹ Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 juin 2018 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 5

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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).** »

04 POSOLOGIE

- « 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. »

05 BESOIN MEDICAL²

La neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants (NMM) est une neuropathie dysimmunitaire caractérisée par un déficit moteur pur asymétrique, multifocal, débutant et prédominant aux membres supérieurs, d'évolution chronique. La maladie débute dans 80% des cas entre 20 et 50 ans, avec une nette prédominance masculine (sex ratio H/F= 2,6 :1). La maladie se déclare habituellement dans un membre supérieur.

L'évolution est imprévisible, l'atteinte pouvant se limiter à un ou deux nerfs moteurs ou progresser vers l'atteinte d'autres nerfs moteurs au membre supérieur controlatéral, puis le cas échéant aux membres inférieurs. Dans tous les cas, le déficit moteur est asymétrique, de distribution pluritrunculaire et s'accompagne en règle générale de crampes et de fasciculations, puis à terme, d'amyotrophie.

La NMM ne répond habituellement pas aux traitements corticoïdes et aux échanges plasmatiques qui peuvent, occasionnellement, aggraver l'état des patients. En revanche, les IgIV sont le traitement recommandé de première intention, et entraînent dans 70% des cas une amélioration

² www.orpha.net Neuropathie motrice multifocale

rapide mais transitoire, nécessitant la répétition des perfusions. L'administration d'Ig I.V. débute avec 2 g/kg perfusées en 2 à 5 jours à l'instauration du traitement puis 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines en traitement d'entretien¹.

La constatation d'une insuffisance d'efficacité des IgIV, a fortiori si la maladie s'aggrave, peut justifier la prescription d'un autre traitement immunomodulateur. Le cyclophosphamide, la ciclosporine, l'azathioprine, le bêta 1a interféron et le rituximab sont des traitements potentiels, dont l'efficacité n'a pas été démontrée par des essais randomisés contrôlés.

Dans la neuropathie motrice multifocale (NMM), le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales. Cependant, étant donné les tensions récurrentes d'approvisionnement³, il persiste un besoin en termes de quantité d'immunoglobulines humaines normales.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de CLAIRYG sont les médicaments utilisés dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) : [...] de la neuropathie motrice multifocale (NMM).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEGELINE (Ig humaine) LFB Biomédicaments	Traitement immunomodulateur : [...] de la neuropathie motrice multifocale (NMM).»	09/05/2007	Important	La commission de la Transparence considère que TEGELINE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) chez les patients ayant une neuropathie motrice multifocale.	Oui
KIOVIG 100 mg/mL, solution pour perfusion (Ig humaine) Shire France	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 - 18 ans) en cas de : [...] neuropathie motrice multifocale (NMM).»	29/02/2012	Important	KIOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints de neuropathie motrice multifocale.	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

³ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement : diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications - Point d'Information 01/06/2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Brésil	Oui (03/09/2015)	Selon l'AMM
Colombie	Oui (13/08/2012)	Selon l'AMM
Koweït	Oui (11/11/2014)	Selon l'AMM
Liban	Oui (29/10/2012)	Selon l'AMM
Maroc	Oui (11/02/2015)	Selon l'AMM
Mexique	Oui (06/10/2014)	Selon l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

La demande d'extension d'indication dans la neuropathie motrice multifocale fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig I.V à la demande de l'EMA¹.

Le laboratoire a également fourni des données cliniques^{4,5,6,7,8,9,10} issues de la littérature sur l'utilisation des Ig I.V dans le traitement des NMM sur des petits échantillons de patients (de 6 à 44 patients). Plusieurs de ces études avaient déjà été fournies pour l'évaluation de TEGELINE^{4,5,6,7,11} ou pour l'évaluation de KIOVIG^{10,12}. CLAIRYG n'a été utilisé dans aucune étude. Ces études ne sont donc pas décrites dans cet avis.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Il n'existe pas de données spécifiques pour CLAIRYG issues des études cliniques dans la NMM.

⁴ Azulay JP, Blin O et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies. *Neurology* 1994; 4:429-32.

⁵ Van den Berg LH, Kerkhoff H et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:248-52.

⁶ Federico P, Zochodne DW et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000 ; 55:1256-62.

⁷ Léger JM, Chassande B et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001; 124:145-53.

⁸ Hahn AF, Beydoun SR et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18:321-30.

⁹ Harbo T, Andersen H et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009; 16:631-8.

¹⁰ Cats EA, Van der Pol WL et al. New liquid intravenous immunoglobulin (10 % IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy: a prospective study of efficacy, safety and tolerability. *J Neurol* 2008; 255:1598-9.

¹¹ Avis de la CT de TEGELINE du 09 mai 2007.

¹² Avis de la CT de KIOVIG du 29 février 2012.

8.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse des données de pharmacovigilance rapportées dans le PSUR 11 de CLAIRYG, portant sur la période du 1^{er} juin 2016 au 31 mai 2017, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel (TRALI) a été ajouté dans les risques potentiels identifiés depuis le PSUR 9 à la demande du PRAC.

Dans le PSUR 10, un signal a été ouvert concernant le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) à la demande du PRAC. Aucun cas n'a été identifié pour la spécialité CLAIRYG au moment du PSUR 10. Le PRAC a conclu à un lien de causalité faible entre la SEPR et les Ig I.V, prenant en compte la maladie associée (syndrome de Guillain-Barré) et les traitements concomitants. Dans le PSUR 11, un cas de SEPR avec CLAIRYG a été rapporté chez un patient ayant le syndrome de Guillain-Barré.

8.2.3 Données issues du RCP

Cf. tableau face/face du RCP en Annexe 012.

8.2.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques mentionnés dans le PGR est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1: Résumé des risques du PGR de CLAIRYG

Risques importants identifiés	Réactions anaphylactiques Méningites aseptiques Événements thromboemboliques
Risques potentiels identifiés	Insuffisance rénale aiguë (ARF) Hémolyse / Anémie hémolytique Diminution de l'efficacité des vaccins vivants atténués Transmission d'agents infectieux tels que les virus, virus émergents et d'autres agents infectieux et pathogènes non identifiés Interférence avec des examens sérologiques Potentiel néphrotoxique de l'excipient mannitol Œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel (TRALI)
Informations importantes manquantes	Utilisation dans la population pédiatrique

08.3 Données de prescription

Le laboratoire a fourni des données issues du PMSI couvrant la période 2014-2016.

Il apparaît que dans la NMM et la PIDC, CLAIRYG représentait un peu moins de 20 % des Ig I.V. prescrites sur la période, bien que ne disposant pas encore de l'AMM. Sur la période 2014-2016, les indications dans la PIDC et la NMM représentent environ 30 % de la consommation globale des immunoglobulines concernant environ 4 000 patients par an.

Il n'est pas possible de connaître les prescriptions spécifiques dans la NMM, étant donné que le codage est le même que pour la PIDC.

08.4 Programme d'études

Une étude PASS, prévue dans le PGR, étudiant la tolérance de CLAIRYG chez les patients de moins de 12 ans, débutée le 23 septembre 2015 est en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

La neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants (NMM) est une neuropathie dysimmunitaire caractérisée par un déficit moteur pur asymétrique, multifocal, débutant et prédominant aux membres supérieurs, d'évolution chronique. La maladie débute dans 80% des cas entre 20 et 50 ans, avec une nette prédominance masculine (sex ratio H/F= 2,6 :1). La maladie se déclare habituellement dans un membre supérieur.

L'évolution est imprévisible, l'atteinte pouvant se limiter à un ou deux nerfs moteurs ou progresser vers l'atteinte d'autres nerfs moteurs au membre supérieur controlatéral, puis le cas échéant aux membres inférieurs. Dans tous les cas, le déficit moteur est asymétrique, de distribution pluri-tronculaire et s'accompagne en règle générale de crampes et de fasciculations, puis à terme, d'amyotrophie.

La NMM ne répond habituellement pas aux traitements corticoïdes et aux échanges plasmatiques qui peuvent, occasionnellement, aggraver l'état des patients. En revanche, les IgIV sont le traitement recommandé de première intention, et entraînent dans 70% des cas une amélioration rapide mais transitoire, nécessitant la répétition des perfusions. L'administration d'Ig I.V. débute avec 2 g/kg perfusées en 2 à 5 jours à l'instauration du traitement puis 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines en traitement d'entretien¹.

La constatation d'une insuffisance d'efficacité des IgIV, a fortiori si la maladie s'aggrave, peut justifier la prescription d'un autre traitement immunomodulateur. Le cyclophosphamide, la ciclosporine, l'azathioprine, le bêta 1a interféron et le rituximab sont des traitements potentiels, dont l'efficacité n'a pas été démontrée par des essais randomisés contrôlés.

Place de CLAIRYG dans la stratégie thérapeutique

La spécialité CLAIRYG est recommandée en 1^{ère} intention, comme les autres Ig I.V. ayant l'indication dans la NMM, malgré les limites des données d'efficacité publiée^{13,14}.

¹³ EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. European Journal of Neurology 2008;15:893-908.

¹⁴ European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. 2011.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La neuropathie motrice multifocale est une maladie rare se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les autres Igl.V.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de 1ère intention.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- La gravité de la pathologie,
- Sa prévalence de 1,5 / 100 000,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais doit être pris en compte les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation des soins, par rapport aux autres Immunoglobulines humaines normales,

CLAIRYG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLAIRYG est important dans l'indication de la neuropathie motrice multifocale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « de la neuropathie motrice multifocale » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité CLAIRYG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

010.3 Population cible

La population cible de CLAIRYG dans cette indication est constituée par les patients ayant une neuropathie motrice multifocale.

D'après les cahiers d'Orphanet¹⁵ mis à jour en janvier 2019, la prévalence de cette maladie rare est de 1,5 / 100 000, ce qui représenterait 1 004 patients, après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1^{er} Janvier 2019¹⁶.

Estimation

Au total, la population cible de CLAIRYG 50 mg/ml est estimée à 1 000 patients.

¹⁵ Les Cahiers d'Orphanet. Série Maladies Rares. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. N°1 janvier 2019. https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

¹⁶ Données INSEE au 1er Janvier 2019

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.

Tableau comparatif des RCP de CLAIRYG 50 mg/ml entre mai 2017 et janvier 2019.
Les données ajoutées sont en rouge, les données supprimées sont rayées.

Ancien RCP, version mai 2017	Nouveau RCP, version janvier 2019
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>CLAIRYG est prescrit pour :</p> <p><u>Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à - 18 ans) en cas de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec anomalies de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4). <ul style="list-style-type: none"> ○ Agammaglobulinémies congénitales et hypogammaglobulinémies congénitales. ○ Déficit immunitaire commun variable. ○ Déficit immunitaire combiné sévère. ○ Syndrome de Wiskott Aldrich. — Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec de l'antibio-prophylaxie. — Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau (stabilisé) n'ayant pas répondu à la vaccination anti-pneumococcique. — Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCH). — Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. <p><u>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à - 18 ans) en cas de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] 	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>CLAIRYG est prescrit pour :</p> <p><u>Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à - 18 ans) en cas de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec anomalies de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4). - 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. <p>* 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.</p> <p><u>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à - 18 ans) en cas de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Neuropathie motrice multifocale (NMM).
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Le traitement substitutif doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste du traitement des déficits immunitaires.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Le traitement substitutif doit être instauré et contrôlé sous la surveillance d'un médecin spécialiste du traitement des déficits immunitaires.</p>

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

~~Dans les traitements de substitution, la posologie peut être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique.~~

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 5 à 6 g/l~~. La persistance des infections peut amener à maintenir un seuil d'IgG résiduel de 8 voire 10 g/l.

Trois à six mois sont nécessaires après le début d'un traitement pour atteindre l'équilibre. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg ~~administrée en une seule fois~~ suivie d'une dose d'au moins 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un taux résiduel ~~d'au moins 5-6 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. ~~La survenue d'infections peut nécessiter l'emploi temporaire de perfusions plus fréquentes.~~ Les taux d'IgG résiduels doivent être mesurés et analysés ~~au vu~~ de l'incidence des infections. Afin de réduire le taux d'infection, une augmentation de la posologie pourra s'avérer nécessaire afin d'atteindre des niveaux résiduels plus élevés.

Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec de l'antibio-prophylaxie; Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau (stabilisé) n'ayant pas répondu à la vaccination anti-pneumococcique; Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH:

~~La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines afin d'assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'IgIV) d'au moins 5 à 6 g/l.~~

Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCH):

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

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**. La persistance des infections peut amener à maintenir un seuil d'IgG résiduel de 8 voire 10 g/L.

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 analysés **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..

~~semaines. Les niveaux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.~~

Thrombopénie immunitaire primaire :

~~[...]~~

Syndrome de Guillain-Barré :

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

Maladie de Kawasaki :

~~1,6 à 2,0 g/kg doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2 g/kg en dose unique. Les patients doivent suivre un traitement associé d'acide acétylsalicylique.~~

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

~~La posologie initiale est de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours consécutifs et répétée toutes les 4 semaines.~~

~~L'effet thérapeutique devra être évalué après chaque cure. En cas d'absence d'effet thérapeutique après 3 cures l'arrêt du traitement devra être envisagé. La poursuite du traitement au-delà de 4 mois doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme.~~

~~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 injections
------------	------	--------------------------

Thrombopénie immunitaire primaire :

[...]

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 :

Indication	Dose	Fréquence des injections
------------	------	--------------------------

Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs	dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg	- toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires secondaires	- dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	- toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Enfants infectés par le VIH	0,2 à 0,4 g/kg	- toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (< 4g/l) chez les	0,2 à 0,4 g/kg	- toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG au-dessus de 5 g/l.
Patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques		
Traitement immunomodulateur:	0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	- à J1, éventuellement répété dans les 3 jours
Thrombopénie immunitaire primaire	0,4 g/kg/j	- pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	1,6 à 2 g/kg ou 2 g/kg	- pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	- en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours en association avec l'acide acétylsalicylique en une dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques		- toutes les 4 semaines en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours

Population pédiatrique
[...]

Traitement substitutif		
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs	- Dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg	- toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires (voir rubrique 4.1)	- Dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	- toutes les 3 à 4 semaines
Traitement immunomodulateur:		
Thrombopénie immunitaire primaire	0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	- à J1, éventuellement répété dans les 3 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/j	- pendant 2 à 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	- pendant 5 jours
Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	Dose de charge : 2 g/kg	- en dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique
	Dose d'entretien : 1 g/kg	en doses fractionnées sur 2 à 5 jours
Neuropathie Motrice Multifocale (NMM)	Dose de charge : 2 g/kg	toutes les 3 semaines sur 1 à 2 jours
	Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	administrée sur 2 à 5 jours consécutifs.
		Toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines sur 2 à 5 jours.

Population pédiatrique
[...]

Insuffisance hépatique

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

<p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Pour administration par voie intraveineuse-</p> <p>CLAIRYG est administré en perfusion intraveineuse à un débit initial inférieur ou égal à 1 mL/kg/h pendant 30 minutes. S'il est bien toléré (voir rubrique 4.4); le débit peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 4 mL/kg/h.</p>	<p><u>Insuffisance rénale</u> Aucun ajustement posologique, sauf si cela est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.</p> <p><u>Personnes âgées</u> Aucun ajustement posologique, sauf si cela est cliniquement justifié, voir rubrique 4.4.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Par voie intraveineuse.</p> <p>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.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants de la préparation (voir rubrique 4.4).</p> <p>Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier chez les patients présentant des anticorps circulants anti-IgA.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active (immunoglobuline humaine) ou à l'un des constituants de la préparation (voir rubrique 4.4 et 6.1).</p> <p>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.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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.</p> <p>Certains effets indésirables graves 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 étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.</p> <p>Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas de débit de perfusion élevé, • lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, ou dans de rares cas, lors de changement de produit d'immunoglobuline 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Traçabilité</p> <p>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.</p>

~~humaine normale ou lorsqu'il n'y a pas eu de traitement pendant une longue période.~~

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 le produit lentement (≤ 1 mL/kg/h) ;
- sont étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion. En particulier, ~~lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois~~, dans le cas d'un changement de produit ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion afin de détecter tout effet indésirable. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion.

~~En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité des effets indésirables. En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être instauré.~~

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

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse, ~~ou de médicaments néphrotoxiques.~~

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 **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**

Hypersensibilité

~~Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent survenir dans les très rares cas de déficit en IgA chez les patients qui possèdent des anticorps anti-IgA.~~

~~Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA sans déficit en IgG.~~

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

Evènements thromboemboliques

Cliniquement, l'existence d'un lien entre l'administration d'IgIV et des évènements thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde est ~~reconnue~~. [...].

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

Insuffisance rénale aiguë

[...]

En cas d'atteinte rénale une interruption des IgIV doit être envisagée. Bien que ces cas de dysfonctionnement et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant des

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 évènements thromboemboliques comme l'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde est ~~considéré comme lié à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risque~~. [...]

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

[...]

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

~~excipients divers tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisateur ont représenté 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. 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'obésité définie par un indice de masse corporelle ≥ 30 , la dose thérapeutique d'IgIV administrée en cas d'immunomodulation doit être réduite de 20% ou adaptée au poids maigre calculé afin d'éviter les complications rénales aiguës liées à l'augmentation de la pression oncotique et de la viscosité sanguine.~~

~~[..]~~

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 mm^3 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.~~

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~~

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.**

[...]

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^3 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

<p>patients recevant des IgIV. (Voir rubrique 4.8).</p> <p>[...]</p>	<p>clinique d'hémolyse (Voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Neutropénie / Leucopénie</u> 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.</p> <p><u>Syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury)</u> 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.</p> <p>[...]</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Vaccins constitués de virus vivants atténués</u></p> <p>[...]</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Vaccins constitués de virus vivants atténués</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Diurétiques de l'anse</u> Éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Les interactions énumérées s'appliquent aux adultes et aux enfants.</p>
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u> Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec CLAIRYG et il n'y a pas d'expérience chez la femme enceinte. Les IgIV ne doivent donc être administrées chez la femme enceinte et allaitante qu'en cas de nécessité bien établie. Le passage des IgIV à travers le placenta a été démontré. Il est plus important au troisième trimestre. L'expérience clinique avec les IgIV suggère qu'aucun effet néfaste n'est à craindre au cours de la grossesse, sur le fœtus et le nouveau-né.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u> 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</p>

Allaitement

~~Les immunoglobulines humaines normales passent dans le lait maternel et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre des agents pathogènes à porte d'entrée digestive.~~

Fertilité

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

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 des rares cas de réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ont été observées 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 créatinine plasmatique 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.~~

Tableau des effets indésirables :

~~[...]~~

~~Les fréquences des effets indésirables observés dans les essais cliniques sont calculées sur un nombre total de 73 patients exposés dans 4 études cliniques pour un total de 1263 perfusions administrées.~~

~~[...]~~

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.

4.8. 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 aigu post-transfusionnel (TRALI Transfusion Related Acute Lung Injury)

Tableau des effets indésirables :

[...]

<p>4.9. Surdosage</p> <p>Aucun cas n'a été décrit. Un surdosage pourrait entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients souffrant d'insuffisance rénale.</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>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.).</p>
<p>6.2. Incompatibilités</p> <p>En l'absence d'études de compatibilité, cette spécialité ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.</p>	<p>6.2. Incompatibilités</p> <p>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.</p>