

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

WINRHO^{MD} SDF

Immunoglobuline Rh_o (D) (humaine) injectable

Lyophilisé : 600 UI (120 µg), 1 500 UI (300 µg), 5 000 UI (1000 µg)

Liquide : 600 UI (120 µg), 1 500 UI (300 µg), 2 500 UI (500 µg), 5 000 UI (1000 µg), 15 000 UI (3000 µg)

Immunoglobuline anti-D (humaine)

Deuxième norme internationale de l'Organisation Mondiale de la Santé

Agent passif d'immunisation

La société Cangene Corporation

155 Innovation Drive
Winnipeg (Manitoba) R3T 5Y3

Date de préparation:
10 février, 2009

Numéro de contrôle de la présentation :
131872

Date d'approbation :
15 février, 2010

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	25
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	40
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

WinRho^{MD} SDF

Immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) injectable

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse ou intramusculaire	Lyophilisé / 600 UI (120 µg), 1 500 UI (300 µg), 5 000 UI (1000 µg)	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>
	Liquide / 600 UI (120 µg), 1 500 UI (300 µg), 2 500 UI (500 µg), 5 000 UI (1000 µg), 15 000 UI (3000 µg)	

DESCRIPTION

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), se présente sous forme d'une fraction gammaglobuline (IgG) stérile lyophilisée ou liquide de plasma humain contenant des anticorps de l'antigène Rh₀ (D) (antigène D). WinRho^{MD} SDF est préparé à partir de plasma humain en utilisant une méthode de chromatographie sur colonne échangeuse d'anions^{7, 9, 22}.

WinRho^{MD} SDF est préparé à partir de bassins de plasma humain susceptibles de contenir les agents responsables de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le procédé de fabrication inclut un filtre Planova^{MC} 20N qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe lipidique en fonction de leur taille ainsi qu'une étape de traitement solvant-détergent (utilisant le tri-n-butyl phosphate et le Triton X-100^{MD}) qui inactivent efficacement les virus à enveloppe lipidique^{13, 25, 48}. Ces deux processus visent à accroître l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission virale de plusieurs virus, parmi lesquels figurent le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Cela dit, en dépit de telles mesures, tels produits ont le potentiel de transmettre une maladie. Il y a aussi la possibilité que des agents infectieux inconnus peuvent être présents dans de tels produits.

Le potentiel du produit est exprimé en unités internationales (UI) par comparaison à la deuxième norme de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relative aux immunoglobulines anti-D. Un flacon de 1 500 unités internationales [UI]* (300 µg) contient suffisamment d'anti-Rh₀ (D) pour

inhiber efficacement le potentiel d'immunisation d'environ 17 mL de globules rouges Rh_o (D-positif).

La formulation finale du produit lyophilisé est stabilisée à l'aide de 0.04 M de chlorure sodique, 0.1M de glycine et de 0,01 % (p/p) de polysorbate 80. Le solvant stérile qui l'accompagne contient 0,8 % de chlorure sodique et 10 mM de phosphate de sodium. La formulation liquide finale du produit est stabilisée avec du maltose à raison de 10 % et du polysorbate 80 à raison de 0,03 % (p/p). Ce produit, tant sous sa forme lyophilisée que liquide, ne contient aucun agent de conservation. Il ne renferme pas plus de 40 µg/mL d'IgA lorsqu'il est reconstitué en suivant la méthode décrite ci-dessous.

*Auparavant, une dose complète d'immunoglobuline Rh_o (D) (humaine) a traditionnellement été référée à une dose de « 300 µg ». La puissance et les recommandations de dosage sont actuellement exprimées en UI par comparaison à la norme de l'OMS relative aux anti-D. La conversion des « µg » en « UI » s'effectue sur la base de 1 µg = 5 UI.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Grossesse et autres Conditions Obstétriques

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rho (D) (humaine), est recommandé pour la prévention de l'immunisation Rh des femmes Rh_o (D) négatives risquant de développer des anticorps Rh. L'immunoglobuline humaine Rh_o (D) empêche le développement d'anticorps Rh chez les mères Rh_o (D) négatives et non sensibilisées antérieurement, porteuses d'un fœtus Rh_o (D) positif, et prévient donc l'apparition d'une maladie hémolytique chez le fœtus ou chez le nouveau-né.

WinRho^{MD} SDF est indiqué pour la prévention de l'immunisation Rh chez les mères Rh_o (D) négatives qui n'ont pas été antérieurement sensibilisées contre le facteur Rh_o (D).

L'administration de WinRho^{MD} SDF aux femmes répondant aux conditions figurant ci-dessus doit s'effectuer environ vers la 28^e semaine de la gestation quand le père de l'enfant est Rh_o (D) positif ou de type sanguin inconnu.

WinRho^{MD} SDF doit être administré dans un délai de 72 heures après l'accouchement si le bébé est Rh_o (D) positif ou de type inconnu.

L'administration de WinRho^{MD} SDF est également recommandée chez ces mêmes femmes dans les 72 heures qui suivent un avortement spontané ou provoqué, une amniocentèse, un prélèvement des villosités choriales, une rupture d'une grossesse ectopique, un traumatisme abdominal ou une hémorragie transplacentaire, sauf si le type sanguin du fœtus ou du père sont confirmés Rh_o (D) négatif. Il doit être administré le plus tôt possible en cas d'hémorragie maternelle provoquée par une menace d'avortement.

Transfusion

WinRho^{MD} SDF est recommandé pour la prévention de l'allo-immunisation chez les individus Rh_o (D) négatifs transfusés avec des globules rouges Rh_o (D) positifs ou des dérivés sanguins avec des globules rouges Rh_o (D) positifs. Le traitement est indiqué si la personne transfusée est une fillette ou une femme adulte en âge de conception. Le traitement doit seulement être entrepris (sans exsanguino-transfusion préalable) si le sang Rh_o (D) positif transfusé représente moins de 20 % du total des globules rouges circulants.

Purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), est recommandé pour le traitement de la thrombocytopénie destructive d'origine immunitaire dans les situations où il faut augmenter le nombre de plaquettes pour maîtriser les hémorragies. Des études cliniques ont démontré que le nombre maximal de plaquettes est atteint environ sept jours après l'injection intraveineuse de l'immunoglobuline anti-Rh₀ (D). L'effet n'est pas curatif mais transitoire; le nombre de plaquettes reste normalement élevé pendant plusieurs jours à plusieurs semaines. Chez les individus avec une PTI chronique, un traitement d'entretien est recommandé avec une posologie adaptée individuellement.

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), est recommandé pour le traitement :

- 1) des enfants non splénectomisés Rh₀ (D) positifs avec PTI chronique ou aigu;
- 2) des adultes non splénectomisés Rh₀ (D) positifs avec PTI chronique et
- 3) des enfants et des adultes non splénectomisés Rh₀ (D) positifs avec PTI secondaire à une infection par le VIH dans des situations cliniques nécessitant une augmentation du taux des plaquettes pour prévenir une hémorragie excessive. L'innocuité et l'efficacité de WinRho^{MD} SDF n'ont pas été évaluées par des essais cliniques chez les patients atteints de thrombocytopénie non attribuable à un PTI ni chez des patients préalablement splénectomisés.

Gériatrie (>65 ans) : En raison du nombre limité de sujets de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur WinRho^{MD} SDF, la différence des réponses au traitement chez ces personnes, comparativement à des sujets plus jeunes, ne peut être déterminée. La dose à administrer à un patient âgé pour traiter un PTI doit être déterminée avec soin prenant en compte de la fréquence accrue du ralentissement des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de la présence de maladies concomitantes ou de l'administration d'autres traitements médicamenteux associés au vieillissement. Envisager d'administrer les doses les plus faibles du schéma posologique aux patients âgés de 65 ans ou plus.

Pédiatrie (<16 ans) : WinRho^{MD} SDF a été évalué pour le traitement du PTI chronique ou aigu et du PTI consécutif à une infection par le VIH chez des sujets de moins de 16 ans. La dose recommandée pour les enfants avec PTI est identique à celle administrée aux adultes^{32, 36} (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

CONTRE-INDICATIONS

Prévention de l'immunisation Rh

WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré aux personnes suivantes :

- Individus Rh₀ (D) positifs,
- Femmes non enceintes ou qui ont récemment accouché ou avorté,
- Spécifiquement les femmes Rh₀ (D) négatives avec immunisation contre le facteur Rh démontrée par les tests de dépistage standard des anticorps Rh,
- Individus ayant des antécédents de réaction anaphylactique ou de toute autre réaction systémique grave aux immunoglobulines humaines,
- Individus ayant un déficit en IgA,

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun

WinRho^{MD} SDF **ne doit pas** être administré aux personnes suivantes :

- Individus Rh₀ (D) négatifs,
- Individus splénectomisés,
- Individus ayant un purpura thrombocytopénique auto-immun secondaire à un problème de santé tel que la leucémie, un lymphome ou une infection virale active par le virus d'Epstein-Barr ou de l'hépatite C,
- Personnes âgées présentant un état de co-morbidité prédisposant à une réaction hémolytique aiguë,
- Individus chez qui on a diagnostiqué une anémie hémolytique auto-immune (Syndrome d'Evans), un lupus érythémateux disséminé ou un syndrome d'anticorps anti phospholipides,
- Individus ayant des antécédents anaphylactiques ou de toute autre réaction systémique grave aux immunoglobulines,
- Individus ayant un déficit en IgA,
- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

WinRho^{MD} SDF, préparé à partir de bassins de plasma humain, peut contenir des agents infectieux tels que des virus (*voir Généralités* ci-après).

Des effets indésirables graves d'hémolyse intravasculaire et ses complications ont été signalés à la suite du traitement par WinRho^{MD} SDF (*voir Hématologique* ci-après). Un nombre disproportionné de cas d'hémolyse intravasculaire a été signalé chez des patients atteints d'un PTI secondaire à des malignités hématologiques telles que la leucémie ou lymphome ou une infection virale active par le virus de l'hépatite C, le virus d'Epstein-Barr et le VIH. Certains de ces cas ont résultés d'une conséquence fatal. Une anémie hémolytique compromettante sur le plan clinique possède le potentiel de précipiter le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), une insuffisance rénale ou une coagulation intravasculaire disséminée chez les patients prédisposés. Chez les patients ayant des conditions prédisposantes, les complications rénales et cardiovasculaires d'une hémolyse intravasculaire peuvent se produire plus fréquemment; chez les patients plus âgés (qui ont plus de 65 ans) qui sont plus à risque. (*Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION: Gériatrie.*) Les médecins sont avisés que quand un patient montre des signes évidents d'hémolyse (réticulocytose supérieure à 3 %) ou est exposé à un risque élevé d'hémolyse (test de Coombs direct positif non attribué à l'administration préalable d'immunoglobuline), celui-ci doit recevoir un traitement différent. Les médecins doivent discuter les risques et les bienfaits de WinRho^{MD} SDF avec les patients traités pour un PTI et leur informer des signes et/ou symptômes.

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir dans les très rares cas de déficience en IgA ou d'hypersensibilité aux immunoglobulines (*voir Sensibilité* ci-après).

La forme liquide de WinRho^{MD} SDF contient du maltose. Il a été démontré que le maltose contenu dans les immunoglobulines intraveineuses produit des résultats de glycémie faussement élevés avec certains types de tests de la glycémie sanguine (*voir Surveillance et essais de laboratoire* ci-après).

Généralités

La dose de WinRho^{MD} SDF à administrer doit être calculée avec soin. La confusion entre les unités internationales (UI) et les microgrammes (μg) du produit ou entre le poids du patient en livres (lb) et en kilogrammes (kg) peut résulter en soit un surdosage susceptible d'induire une réaction hémolytique grave (*voir SURDOSAGE*) soit en une dose trop faible pour être efficace.

Les produits dérivés de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux potentiellement pathogènes tels que des virus. Le risque que tels produits puissent transmettre un agent infectieux a été réduit en dépistant les plasmas des donneurs pour leur exposition préalable à certains virus, en vérifiant la présence de certaines infections virales courantes, et en inactivant et/ou éliminant certains virus. Le procédé de fabrication inclut un filtre à virus Planova^{MC} 20N qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe lipidique en fonction de leur taille et une étape de traitement solvant-détergent (utilisant le tri-n-butyl phosphate et le Triton X-100^{MD}) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique en la détruisant d'une

manière irréversible^{13,25,48}. Ces deux procédés visent à augmenter l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission de plusieurs virus, y compris les virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et de l'hépatite C. Cependant, en dépit de ces mesures, ces produits présentent un risque potentiel de transmission de maladies. Ce produit peut, en théorie, contenir l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou de l'une de ses variantes. Il pourrait aussi contenir d'autres agents infectieux inconnus. Les personnes recevant une perfusion de produits dérivés de sang ou de plasma humain peuvent montrer des signes et/ou éprouver des symptômes d'infections virales. Toute infection que l'on considère transmise par ce produit doit être signalée à la société Cangene (tél. 1 800 768-2304, fax. 1 800 768-2281) par le médecin ou le fournisseur de soins de santé.

Prévention de l'immunisation Rh

Après l'administration de WinRho^{MD} SDF pour la prophylaxie de l'immunisation Rh, les patients doivent être observés pendant **au moins vingt minutes** pour surveiller l'apparition d'effets indésirables potentiels. Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié expérimenté dans l'utilisation d'agents d'immunisation passifs et dans la gestion d'individus Rh₀ (D) négatifs non sensibilisés recevant des globules rouges Rh₀ (D) positifs. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsqu'il est facile d'avoir accès à des installations de diagnostic et de traitement adéquates.

Une importante hémorragie fœto-maternelle à la fin de la grossesse ou après l'accouchement peut donner lieu à un test d'agglutination faiblement positif pour l'antigène D^u. Dans ce cas, le dépistage d'une macro hémorragie fœto-maternelle s'impose et la dose de WinRho^{MD} SDF immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) doit être ajustée en conséquence. WinRho^{MD} SDF doit être administré si le type sanguin de la mère pose un doute.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun

Suite à l'administration de WinRho^{MD} SDF (intraveineux) pour le traitement d'un PTI, les patients doivent être observés **durant au moins huit heures** pour surveiller l'apparition de réactions indésirables potentielles (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION : Hématologique*). Ce produit doit être administré sous la supervision de professionnels de santé qualifiés et expérimentés avec l'usage des agents d'immunisation passifs et des patients diagnostiqués avec un PTI. La gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que lorsqu'il est facile d'avoir accès à des installations de diagnostic et de traitement adéquates.

WinRho^{MD} SDF doit être administré par voie intraveineuse dans le traitement du PTI parce que son efficacité n'a pas encore été établie quand il est administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré à des individus Rh₀ (D) négatifs ou splénectomisés parce que son efficacité chez ce type de patients n'a pas été démontrée.

Des réactions indésirables graves associées à une hémolyse intravasculaire ont été signalées par suite du traitement par WinRho^{MD} SDF de patients ayant un PTI. (*Voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, et Hématologique*)

Cardiovasculaire

De rares troubles thrombotiques ont été signalés relativement à l'administration intraveineuse

d'immunoglobulines humaines (Ig IV)^{20, 49, 50}. On inclut parmi les individus à risque ceux ayant un antécédent d'athérosclérose ou de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, personnes âgées, irrégularité du débit cardiaque, problèmes d'hypercoagulation, périodes d'immobilité prolongées et/ou une hyperviscosité sanguine diagnostiquée ou soupçonnée.

Bien que le risque de réaction thrombotique susceptible de survenir à la suite de l'administration de WinRho^{MD} SDF soit très faible, il faut faire preuve de vigilance chez les patients ayant une hyperviscosité sanguine, y compris ceux ayant des cryoglobulines ou une chylomicronémie à jeun, un taux de triglycérides nettement élevé ou des gammopathies monoclonales.

On a aussi établi un lien clinique évident entre l'administration intraveineuse d'immunoglobulines et des manifestations thromboemboliques telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Ces manifestations, dans le cas de WinRho^{MD} SDF, peuvent être reliées à une hémolyse chez les patients à risque. Administrer avec prudence WinRho^{MD} SDF aux patients obèses ou qui présentent un risque préexistant de problème thromboembolique (comme patients de plus de 65 ans, souffrant d'hypertension, de diabète sucré ou qui présentent des antécédents de maladies vasculaires incluant les troubles ischémiques ou les épisodes thrombotiques, patients avec des troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, patients immobilisés durant de longues périodes et patients ayant une hypovolémie grave).

Hématologique

Bien que le mécanisme d'action de WinRho^{MD} SDF dans le traitement du PTI n'ait pas été complètement élucidé, on pense qu'il est attribuable à la liaison des anti-D aux globules rouges anti-Rh₀ (D), phénomène duquel résulte la formation de complexes de globules rouges enrobés d'anticorps. La clairance à médiation immunitaire des complexes de globules rouges enrobés d'anticorps épargnerait les plaquettes enrobées d'anticorps en raison de la destruction élective des complexes de globules rouges enrobés d'anticorps par les macrophages du système réticuloendothélial^{2, 26, 27}. Cette action a un effet secondaire qui se manifeste par la baisse des taux d'hémoglobine (hémolyse extravasculaire). Les données des études cliniques sur le PTI indiquent une baisse maximale des taux d'hémoglobine de leur concentration normale de l'ordre de 1,2 g/dL dans les sept jours suivant l'administration de WinRho^{MD} SDF.

Parmi les patients traités pour le PTI, il y a eu des rapports post-commercialisation des signes et des symptômes correspondant à une hémolyse intravasculaire²³; parmi ces signes, on compte la lombalgie, des tremblements, des frissons, de la fièvre et une décoloration de l'urine survenues, dans la plupart des cas, dans les quatre heures suivant l'administration du produit. La baisse maximale habituelle des taux d'hémoglobine (hémolyse extravasculaire) à la suite de l'administration de WinRho^{MD} SDF est <3,0 g/dL et celle-ci survient entre sept et quatorze jours après l'administration du produit^{32-36, 52}. La baisse des taux d'hémoglobine chez les patients ayant une hémolyse intravasculaire est typiquement égale ou supérieure à 3,0 g/dL et celle-ci survient habituellement dans les 72 heures à la suite de l'administration de WinRho^{MD} SDF^{23, 24}. Parmi les complications potentiellement graves de l'hémolyse intravasculaire aussi signalées, citons l'anémie compromettante sur le plan clinique, l'insuffisance rénale aiguë et la coagulation intravasculaire disséminée qui, dans certains cas, se sont avérées fatales²⁴. L'ampleur du risque associé à l'hémolyse intravasculaire et à ses complications demeure inconnue mais on signale qu'il est peu commun (> 0,1 %), particulièrement dans les cas de coagulation intravasculaire disséminée, laquelle survient moins d'une fois sur dix mille¹⁸. On n'a pu établir, dans les rares

cas signalés à la suite de l'administration d'immunoglobuline anti-D, que le sexe, les produits sanguins administrés de façon concomitante et les traitements ultérieurs par WinRho^{MD} SDF contribuaient distinctement au développement d'une hémolyse intravasculaire et à l'apparition de complications (*voir EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après la commercialisation*). Un nombre disproportionné de cas d'hémolyse intravasculaire a été signalé chez des patients ayant un PTI consécutif à une malignité hématologique telle que la leucémie ou un lymphome ou ayant une infection virale active au virus de l'hépatite C, au virus Epstein-Barr ou au VIH. Certains de ces cas ont résultés en des conséquences fatales.

Une anémie hémolytique compromettante sur le plan clinique possède le potentiel de précipiter le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et l'hémolyse intravasculaire peut précipiter l'insuffisance rénale ou la coagulation intravasculaire disséminée chez les patients prédisposés. Chez ce type de patients, les complications rénales et cardiovasculaires d'une hémolyse intravasculaire peuvent se produire plus fréquemment. Les patients âgés (de plus de 65 ans) ayant un état de co-morbidité risquent plus de souffrir des séquelles d'une réaction hémolytique grave. (*Voir Population particulières : Gériatrie.*) Les médecins sont avisés que si un patient montre des signes évidents d'hémolyse (réticulocytose supérieure à 3 %) ou est exposé à un risque élevé d'hémolyse (test de Coombs direct positif non attribué à l'administration préalable d'immunoglobuline), celui-ci doit recevoir un traitement différent.

Après l'administration de WinRho^{MD} SDF, il faut surveiller l'apparition, chez les patients Rh₀(D) positifs PTI, de signes et (ou) de symptômes d'une hémolyse intravasculaire et de ses complications, parmi lesquelles figurent :

- l'hémoglobinurie ou l'hémoglobinémie
- la pâleur
- l'hypotension
- la tachycardie
- l'oligurie ou l'anurie
- l'œdème
- l'augmentation des ecchymoses et le prolongement de la durée des saignements et de la coagulation, signes parfois difficiles à observer chez les individus atteints de PTI.

Les médecins doivent discuter avec les patients éligibles à recevoir WinRho^{MD} SDF pour le traitement d'un PTI, les risques et les bienfaits associés à ce traitement. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes associés à des réactions indésirables sévères signalées au cours de la surveillance postérieure à la commercialisation du produit (*voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*).

Les patients traités par WinRho^{MD} SDF pour un PTI doivent être placés sous étroite observation en milieu hospitalier durant au moins huit heures après l'administration du produit. L'analyse des urines sur bandelette réactive doit être effectuée avant l'administration du produit puis deux et quatre heures après celle-ci ainsi qu'à la fin de la période d'observation. Aviser les patients et surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'une hémolyse intravasculaire incluant la lombalgie, les tremblements et les frissons, la fièvre, la décoloration de l'urine et l'hématurie.

L'absence de signes et (ou) de symptômes d'hémolyse intravasculaire dans les huit heures suivantes ne signifie pas qu'une hémolyse intravasculaire ne surviendra pas. Si des signes et (ou) des symptômes sont manifestés ou présumés après l'administration de WinRho^{MD} SDF, faire subir au patient des épreuves de laboratoire incluant la détermination de l'hémoglobine plasmatique, de l'haptoglobine, de la LDH et de la bilirubine plasmatique (directe et indirecte).

Renseigner les patients, avant qu'ils ne quittent le milieu hospitalier, sur les signes et les symptômes d'une hémolyse intravasculaire qu'ils auront à surveiller eux-mêmes durant au moins 72 heures, particulièrement sur la décoloration de l'urine. **Les aviser qu'ils doivent consulter un médecin sans attendre s'ils éprouvent des symptômes ou s'ils montrent des signes d'hémolyse intravasculaire après avoir reçu WinRho^{MD} SDF.**

Les patients doivent être avisés **d'immédiatement signaler au médecin** tout symptôme tel que la lombalgie, la décoloration de l'urine, la diminution du volume de l'urine, l'augmentation de poids soudaine, la rétention des liquides ou l'œdème et l'essoufflement.

Le diagnostic établissant une complication grave consécutive à une hémolyse intravasculaire dépend des examens en laboratoire (*voir Surveillance et essais de laboratoire*).

Si les patients doivent être transfusés, il faut utiliser des globules rouges Rh₀ (D) négatifs (concentré de globules rouges) pour ne pas exacerber une hémolyse intravasculaire installée. Les dérivés plaquettaires peuvent contenir jusqu'à 9 % de globules rouges, de sorte qu'il faut agir avec autant de prudence si des plaquettes provenant de donneurs Rh₀ (D) positifs sont transfusées.

Si le taux d'hémoglobine du patient est inférieur à la normale (moins de 10 g/dL), il convient d'administrer une dose moindre, soit de 125 à 200 UI/kg (25 à 40 µg/kg) de poids corporel pour réduire tout risque d'aggravation de l'anémie. Un traitement autre que WinRho^{MD} SDF doit être utilisé chez les patients dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL en raison du risque d'aggravation de l'anémie (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun*).

Rénale

On a signalé une association entre l'administration intraveineuse de produits d'immunoglobuline et la dysfonction rénale, l'insuffisance rénale aiguë, la néphrose osmotique, la néphropathie tubulaire proximale et la mort^{15, 29}. Bien que la dysfonction rénale et l'insuffisance rénale aiguë signalées aient été associées à l'utilisation de plusieurs immunoglobulines homologuées administrées par voie intraveineuse, celles contenant un stabilisant de saccharose qui ont été administrées à raison de 400 mg de saccharose (ou plus) quotidiennement ont produit une part disproportionnée du nombre total d'incidents¹⁶. **WinRho^{MD} SDF ne contient pas de stabilisant de saccharose.**

Une insuffisance rénale consécutive à l'administration de WinRho^{MD} SDF peut être associée à une hémoglobinurie (indiquant une hémolyse intravasculaire) chez les patients exposés préalablement à un facteur de risque tel que l'insuffisance rénale, le diabète sucré, la déplétion du volume des liquides, l'obésité, une sepsie ou, encore, qui ont reçu des substances néphrotoxiques concomitantes ou qui ont plus de 65 ans.

Respiratoire

Il y a eu de rares rapports d'œdème pulmonaire non cardiogène [syndrome respiratoire aigu post transfusionnel] chez les patients auxquels on a administré des IGIV³⁰. Ce syndrome se caractérise par une détresse respiratoire aiguë, un œdème pulmonaire, de l'hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre et se manifeste habituellement entre une et six heures après la transfusion. Les patients avec ce syndrome peuvent être traités par oxygénothérapie conjuguée à des soins ventilatoires adéquats. La rare possibilité de l'occurrence du syndrome respiratoire aigu post transfusionnel suite à l'administration de WinRho^{MD} SDF n'est pas exclue. Faites preuve de vigilance en présence de patients avec de problèmes respiratoires préexistants.

Surveillez l'apparition d'effets secondaires affectant les poumons chez les patients recevant WinRho^{MD} SDF. Lorsqu'un syndrome respiratoire aigu post transfusionnel est soupçonné, vérifiez, par des tests appropriés, la présence d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et dans le sérum du patient.

Sensibilité

On a signalé des réactions allergiques suite à l'administration de WinRho^{MD} SDF (*voir Aperçu des effets indésirables au médicament*). Dans l'événement d'une réaction allergique ou anaphylactique, une injection sous-cutanée de chlorhydrate d'épinéphrine doit être administrée suivie d'une administration intraveineuse d'hydrocortisone si nécessaire.

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) contient des traces d'IgA. Bien que WinRho^{MD} SDF a été efficacement utilisé pour traiter des personnes sélectionnées déficientes en IgA, le médecin doit estimer les bienfaits potentiels du traitement par WinRho^{MD} SDF contre les réactions potentielles d'hypersensibilité. Les patients déficientes en IgA sont susceptibles de développer des anticorps anti-IgA et d'une réaction anaphylactique suite à l'administration de composants sanguins contenant des IgA; Burks et al. (1986) ont signalé qu'une quantité aussi infime que 15 µg d'IgA/mL de dérivés sanguins pouvait induire une réaction anaphylactique chez les individus ayant une carence en IgA¹². Les individus chez qui on a observé une réaction anaphylactique ou systémique grave aux globulines humaines ne devraient pas recevoir WinRho^{MD} SDF ni toute autre immunoglobuline (humaine).

Les patients doivent être renseignés au sujet des signes précoces d'une réaction d'hypersensibilité dont l'urticaire localisé ou généralisé, la gêne respiratoire, la respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec WinRho^{MD} SDF. L'utilisation clinique de WinRho^{MD} SDF dans la prévention de l'immunisation Rh chez les femmes enceintes n'a pas affecté le fœtus¹¹. WinRho^{MD} SDF n'est pas indiqué pour le traitement du PTI pendant la grossesse. WinRho^{MD} SDF ne devrait pas être administré aux femmes enceintes que si le besoin est manifeste et seulement après en avoir évalué le risque et les bienfaits.

Femmes qui allaitent : On ignore si WinRho^{MD} SDF est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise.

Pédiatrie (<16 ans) : WinRho^{MD} SDF a été administré chez des enfants de moins de 16 ans et son innocuité a été établie. Le profil d'innocuité de ce produit chez les enfants est similaire à celui chez les adultes.

Gériatrie (>65 ans) : Les rapports d'essais cliniques suggèrent que les patients âgés (de plus de 65 ans) présentant un état de co-morbidité tel qu'une infection active (par exemple par le virus de l'hépatite C), une malignité hématologique (dont un lymphome autre que celui de la maladie de Hodgkin, la maladie de Hodgkin ou une leucémie lymphoïde chronique) ou une maladie auto-immune (un lupus érythémateux disséminé, le syndrome anti-phospholipides et une anémie hémolytique auto-immune) peuvent être en plus grand risque d'avoir une réaction hémolytique aiguë telle l'hémolyse intravasculaire. Les patients recevant des doses supérieures à 300 UI/kg de WinRho^{MD} SDF sont exposés également à un tel risque. La plupart des cas, peu fréquents, de décès associés à une hémolyse intravasculaire et ses complications sont survenus chez des patients âgés (de plus de 65 ans) qui présentaient un état de co-morbidité.

En général, il faut déterminer avec prudence la dose à administrer à un patient âgé pour le traitement d'un PTI. Le choix de la dose doit tenir compte de la fréquence accrue du ralentissement des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies concomitantes ainsi que l'administration d'autres traitements associés au vieillissement. Envisager d'administrer les doses les plus faibles du schéma posologique aux patients âgés de 65 ans ou plus.

Surveillance et essais de laboratoire

La formule liquide de WinRho^{MD} SDF renferme du maltose. On a observé que le maltose contenu dans les immunoglobulines intraveineuses produit des résultats de tests de glycémie faussement élevés avec certains types de tests de glycémie (par exemple ceux employant la méthode de la déshydrogénase pyrroloquinolinequinone [GDH-PQQ] de glucose ou l'oxydoréductase marqueur de glucose). En raison de la possibilité de produire des résultats faussement élevés, seuls les tests spécifiques au glucose devraient être utilisés pour surveiller la glycémie chez les patients recevant des produits parentéraux contenant du maltose, y compris WinRho^{MD} SDF liquide.

Les renseignements sur les tests de glycémie, y compris les bandelettes tests, doivent être attentivement examinés pour savoir si leur système convient avec l'usage des produits parentéraux contenant du maltose. En cas de doute, contacter le fabricant pour vérifier que le système convient avec l'usage des produits parentéraux contenant du maltose.

En plus des anticorps anti-D, WinRho^{MD} SDF contient des traces d'anticorps anti-C, E, A et B. Ces anticorps peuvent être décelés par les épreuves de dépistage en laboratoire.

La présence d'immunoglobulines anti-D (anti-Rho) administrées passivement peut entraîner un test positif de détection directe et indirecte (Coombs) de l'antiglobuline. L'interprétation des tests de détection directe et indirecte de l'antiglobuline doit tenir compte de l'état clinique sous-jacent du patient et des données de laboratoire à l'appui.

Prévention de l'immunisation Rh

La présence d'anticorps Rh administrés passivement dans le sang maternel ou fœtal peut entraîner un test positif de détection directe (Coombs) de l'antiglobuline. En cas de doute sur le

groupe Rh ou le statut immunitaire d'un individu, il faut administrer WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine).

Traitement du PTI (purpura thrombocytopenique auto-immun)

Les patients atteints de PTI montrant des signes ou des symptômes d'une hémolyse intravasculaire et de ses complications à la suite de l'administration de l'immunoglobuline anti-D doivent être soumis à un examen de laboratoire visant à confirmer leur état. Ces examens peuvent comprendre, sans toutefois s'y limiter, une formule sanguine (hémoglobine et numération des plaquettes), une épreuve de l'haptoglobine, de l'hémoglobine plasmatique, une bandelette réactive de l'urine, l'analyse microscopique des urines, l'examen de la fonction rénale (azote uréique du sang et créatinine plasmatique), l'examen de la fonction hépatique (LDH et examen direct et indirect de la bilirubine) et des tests de dépistage de la coagulation intravasculaire disséminée tels que l'examen des D-dimères ou des produits de dégradation ou de fractionnement de la fibrine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus graves ont été observées chez les patients ayant reçu WinRho^{MD} SDF pour traiter le PTI. Ces réactions incluent l'hémolyse intravasculaire, l'anémie compromettante sur le plan clinique, l'insuffisance rénale aiguë et la coagulation intravasculaire disséminée, causant dans certains cas un décès. (*voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Aperçu des effets indésirables au médicament

Outre les réactions indésirables décrites ci-dessus, les réactions suivantes ont été signalées peu souvent dans les essais cliniques et (ou) pendant la surveillance après la mise en marché du produit chez des patients traités pour le PTI et (ou) la prévention de l'immunisation Rh; ce sont des réactions que l'on estime associées temporairement à l'utilisation de WinRho^{MD} SDF : asthénie, douleur abdominale ou dorsalgie, hypotension, pâleur, diarrhée, augmentation des LDH, arthralgie, myalgie, vertiges, nausées, vomissements, hypertension, hyperkinésie, somnolence, vasodilatation, prurit, érythème et transpiration.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments de ce type, il existe un faible risque de réaction allergique ou anaphylactoïde à WinRho^{MD} SDF chez des individus hypersensibles aux dérivés sanguins. Une réaction immédiate (anaphylactique) caractérisée par un collapsus, tachycardie, respiration superficielle, pâleur, cyanose, œdème ou un urticaire généralisé.

Prévention de l'immunisation Rh

Les réactions à l'immunoglobuline (humaine) Rh₀ sont rares chez les individus Rh₀ (D) négatifs. Une sensation d'inconfort, un léger gonflement au site d'injection et une légère augmentation de la température ont été signalés dans un petit nombre de cas.

Traitement du PTI (purpura thrombocytopenique auto-immun)

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rho (D) (humaine), est administré aux patients Rh₀ (D) positifs atteints de PTI. C'est pourquoi des effets secondaires liés à la destruction des globules rouges Rh₀ (D) positifs, plus notablement une diminution de l'hémoglobine, sont prévisibles.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Prévention de l'immunisation Rh

L'innocuité de WinRho^{MD} SDF a fait l'objet d'essais cliniques (n = 2 062) chez des femmes enceintes Rh₀ (D) négatives dont le conjoint a un type sanguin Rh₀ (D) positif ou inconnu^{37, 38, 40}. Une seule réaction indésirable a été signalée à l'occasion de ces essais. Il s'agissait d'une réaction de type anaphylactique attribuable à la grande quantité de produit administrée en peu de temps (12 x 600 UI).

Dans une étude clinique menée sur cinq hommes Rh₀ (D) négatifs en bonne santé, des globules rouges fœtaux Rh₀ (D) positifs ont été administrés en perfusion intraveineuse à des volontaires, puis, après 1 ou 2 jours, les globules rouges fœtaux ont été éliminés par l'administration IV de 600 UI (120 µg) de WinRho^{MD} SDF. Six à huit heures après l'administration de WinRho^{MD} SD à ces sujets, le taux moyen des granulocytes a augmenté de 4,25 à 7,88 x 10⁹/L (p < 0,01) et le taux de monocytes est passé de 0,38 à 0,64 x 10⁹/L (p < 0,02). Les taux de leucocytes phagocytaires sont revenus à leur niveau antérieur au traitement dans les 24 heures suivant le traitement par WinRho^{MD} SD. On pense que cet effet de WinRho^{MD} SD résulte de la clairance des globules rouges fœtaux Rh₀ (D) positifs médiée par l'anti-Rh₀ (D) car il n'a pas été observé avec des doses beaucoup plus élevées de WinRho^{MD} SD en l'absence de globules rouges Rh₀ (D) positifs circulants.

Traitement du PTI (purpura thrombocytopénique auto-immun)

L'innocuité de WinRho^{MD} SDF a été évaluée par des essais cliniques (n = 161) menés chez des enfants et des adultes ayant un PTI aigu ou chronique et chez des adultes et enfants ayant un PTI consécutif à une infection par le VIH³²⁻³⁶. Au total, 417 effets indésirables ont été signalés par 91 patients (57 %). Les plus courants étaient les céphalées (14 % des patients), la fièvre (11 % des patients) et l'asthénie (11 % des patients). Au total, 117 effets indésirables ont été signalés par 46 patients (29 %). Les céphalées, les frissons et la fièvre figurent parmi les effets indésirables les plus souvent relatés (Tableau 1). En ce qui concerne le profil d'innocuité par administration, 60 des 848 (7 %) perfusions administrées à l'occasion des essais cliniques ont produit au moins un effet indésirable jugé associé à la substance d'essai. Les effets indésirables les plus courants étaient la céphalée (19 perfusions, 2 %), les frissons (14 perfusions, < 2 %) et la fièvre (9 perfusions, 1 %). Ce sont tous des effets indésirables prévisibles associés à la perfusion d'immunoglobulines.

Tableau 1 Effets indésirables au médicament ayant une incidence ≥ 5 %

	Effet indésirable	Tous les essais	Enfants	Adultes
--	--------------------------	------------------------	----------------	----------------

Systèmes et appareils de l'organisme	Ensemble	Nombre de patients (%)		
		46 (29)	19 (26)	27 (31)
Organisme dans son ensemble	Ensemble	40 (25)	19 (26)	21 (24)
	Asthénie	6 (4)	2 (3)	4 (5)
	Frissons	13 (8)	4 (5)	9 (10)
	Fièvre	9 (6)	5 (7)	4 (5)
	Céphalées	18 (11)	8 (11)	10 (12)
	Infection	4 (3)	4 (5)	0 (0)
Système nerveux	Ensemble	9 (6)	4 (5)	5 (6)
	Vertiges	6 (4)	2 (3)	4 (5)

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques, peu courants (< 5 %) :

Organisme dans son ensemble : douleurs abdominales, asthénie, lombalgie, infection, malaise, douleur;

Cardiovasculaire : hypertension, palpitations;

Digestif : anorexie, diarrhée, gastroentérite, troubles gastro-intestinaux, glossite, stomatite ulcéreuse, vomissements;

Système lymphatique et sanguin : anémie, anémie hypochromique;

Métabolisme et nutrition : gain de poids

Appareil musculo-squelettique : arthralgie

Système nerveux : anxiété, vertiges, hypertonie, hypo-esthésie, somnolence, tremblements

Appareil respiratoire : asthme, dyspnée, pharyngite, rhinite;

Appareil cutané : urticaire.

L'innocuité de WinRho^{MD} a été comparée à celle établie avec de fortes doses d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (2,0 g/kg), de faibles doses d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (0,8 g/kg) et de prednisone chez des enfants atteints de PTI aigu. Les effets indésirables les plus souvent signalés parmi le groupe recevant WinRho^{MD} étaient les frissons, la fièvre et les céphalées (Tableau 2), effets similaires à ceux signalés à l'issue de tous les essais sur le PTI (Tableau 1). Les effets indésirables les plus souvent signalés après l'administration intraveineuse d'immunoglobulines à forte ou à faible dose étaient les céphalées et les vomissements. Celui signalé à la suite de l'administration de prednisone était une augmentation de l'appétit.

Tableau 2 Effets indésirables avec une incidence $\geq 5\%$ chez des enfants atteints de PTI aigu

	Ig IV à forte dose (2,0 g/kg) N = 35	Ig IV à faible dose (0,8 g/kg) N = 34	Prednisone (4,0 mg/kg/jour) N = 39	WinRho (250 UI/kg IV) N = 38
	Nombre de patients (%)			
Tous les systèmes	21 (60 %)	14 (41 %)	15 (39 %)	10 (26 %)
<u>Ensemble Organisme</u>	19 (54 %)	10 (29 %)	5 (13 %)	10 (26 %)
Douleur abdominale	0	3 (9 %)	3 (8 %)	2 (5 %)
Frissons	5 (14 %)	1 (3 %)	0	3 (8 %)
Fièvre	9 (26 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	3 (8 %)
Céphalées	12 (34 %)	8 (24 %)	2 (5 %)	3 (8 %)
<u>Appareil digestif</u>	10 (29%)	5 (15 %)	9 (23 %)	3 (8 %)
Anorexie	0	0	0	2 (5 %)
Diarrhée	0	0	2 (5 %)	1 (3 %)
Dyspepsie	0	0	2 (5 %)	0
Appétit augmenté	0	0	5 (13 %)	0
Vomissements	10 (30 %)	5 (15 %)	3 (8 %)	1 (3 %)
<u>Système nerveux</u>	4 (11 %)	1 (3 %)	6 (15 %)	0
Engagement émotionnel	0	0	3 (8 %)	0
Nervosité	0	0	2 (5 %)	0
Tremblements	2 (6%)	0	1 (3 %)	0
Appareil respiratoire	0	2 (6 %)	1(3 %)	2 (5 %)
<u>Système cutané</u>	1 (3 %)	0	2 (5 %)	0
Acné	0	0	2 (5 %)	0

En raison du mécanisme d'action proposé (c'est-à-dire le blocage des fragments Fc, l'épargne des plaquettes par le biais d'anticorps anti globules rouges), il est prévu que l'administration de WinRho^{MD} SDF à des patients Rh₀ (D) positifs induise une hémolyse extravasculaire à un degré quelconque. La diminution moyenne du taux d'hémoglobine survenue dans les sept jours suivant l'administration de WinRho^{MD} SDF était de 1,2 g/dL dans toutes les études du PTI. À l'occasion d'un essai clinique mené chez des sujets normaux Rh₀ (D) positifs en bonne santé, il est apparu que la diminution des taux d'hémoglobine survenue à la suite de l'administration de WinRho^{MD} SDF était liée à la dose⁵².

Dans quatre essais cliniques réalisés chez des patients traités avec la dose initiale intraveineuse recommandée de 250 UI/kg (50 µg/kg), la diminution maximale moyenne du taux d'hémoglobine était égale à 1,70 g/dL (valeurs extrêmes + 0,40 à - 6,1 g/dL). Pour une dose plus faible, de 125 à 200 UI/kg (25 à 40 µg/kg), la diminution maximale moyenne de l'hémoglobine était égale à 0,81 g/dL (valeurs extrêmes + 0,65 à -1,9 g/dL). Cinq patients seulement sur 137 (3,7 %) présentaient une diminution maximale de l'hémoglobine supérieure à 4 g/dL (valeurs extrêmes de 4,2 à 6,1 g/dL). On pense que, dans la plupart des cas, la destruction des globules

rouges a lieu dans la rate. Toutefois, des signes et des symptômes compatibles avec un syndrome de coagulation intravasculaire (SCIV) et, notamment, des dorsalgies, des frissons et tremblements et (ou) une hémoglobinurie ont été signalés entre quelques minutes et quelques jours après l'administration de WinRho^{MD} SDF.

Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Outre les effets indésirables ressentis par des sujets durant les essais cliniques, les réactions suivantes ont été signalées (spontanément) après la mise en marché de WinRho^{MD} SDF. Parce que ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille incertaine, la fréquence exacte ne peut être précisément calculée; cependant, elles ont été rarement, voire très rarement, signalées¹⁸.

L'évaluation et l'interprétation de ces manifestations consécutives à la mise en marché prêterent à confusion en raison du diagnostic sous-jacent, des traitements médicamenteux concomitants, des maladies et troubles préexistants et des limites inhérentes à la surveillance passive. En raison de la complexité des rapports cliniques et de la quantité minimale de données colligées avant et après la mise en marché de WinRho SDF, le lien de causalité n'a pas été décrit pour les cas ci-dessous.

À l'occasion d'études de surveillance postérieures à la commercialisation de WinRho^{MD} SDF réalisées entre mars 1995 et mars 2009, la société Cangene a signalé au total 180 cas graves d'hémolyse intravasculaire présumée et confirmée à travers le monde. L'hémolyse a été jugée définitive chez 58 de ces cas, probable chez 59 et possible chez 47. Soit les autres cas signalés étaient peu susceptibles d'avoir eu une hémolyse intravasculaire (n=9), soit l'on ne disposait pas de données cliniques additionnelles à leur sujet (n=7). Des 58 cas d'hémolyse intravasculaire grave signalés, 22 ont été associés à l'apparition brutale ou à l'exacerbation d'une insuffisance rénale, 9 à une coagulation intravasculaire disséminée, 7 à une insuffisance cardiaque, 2 à un syndrome respiratoire aigu sévère. Enfin, sept éprouvaient des symptômes d'insuffisance cardiaque et de syndrome respiratoire aigu sévère. Dix-sept des 58 cas graves d'hémolyse intravasculaire se sont traduits par un décès, environ 76 % des patients avaient plus de 65 ans et 15 des 17 patients décédés (88 %) avaient des antécédents de co-morbidité sous-jacente grave que l'on considère avoir induit ou exacerbé les états pathologiques ayant mené au décès.

L'étiologie de l'hémorragie intraventriculaire consécutive à l'administration de WinRho^{MD} SDF est inconnue. Parmi les facteurs de risque associés à cette réaction indésirable, citons l'âge (plus de 65 ans) associé à un état de co-morbidité tel qu'une infection active (par le virus d'Epstein-Barr ou de l'hépatite C), à une malignité hématologique (dont un lymphome autre que la maladie de Hodgkin, la maladie de Hodgkin ou la leucémie lymphoïde chronique) à une maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, maladie des anti-phospholipides et anémie hémolytique auto-immune), à une insuffisance rénale préalable au traitement, à un faible taux d'hémoglobine préalable au traitement (< 10g/dL) ou, encore, à l'administration concomitante d'un culot globulaire ou d'une dose supérieure à 300 UI/kg de WinRho^{MD} SDF.

La liste des effets indésirables signalés chez tous les patients traités pour la prévention de l'immunisation Rh ou un PTI figure ci-dessous :

Prévention de l'immunisation Rh

<u>Problèmes d'ordre général ou associés au site d'administration</u>	Réaction au point d'injection*
<u>Trouble immunitaire</u>	Hypersensibilité,
	Réaction anaphylactique
<u>Trouble cutané ou des tissus sous-cutanés</u>	Prurit
	Éruption cutanée

* Inclut l'induration, le prurit ou une tuméfaction au point d'injection.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun

Classement par système ou appareil selon MedDRA	Terminologie favorisée par MedDRA
Troubles des systèmes lymphatique et sanguin	Hémolyse intravasculaire
	Coagulation intravasculaire disséminée
	Hémolyse
	Anémie hémolytique
	Hémoglobulinémie
Troubles cardiaques*	Arrêt cardiaque
	Insuffisance cardiaque
	Infarctus du myocarde
	Tachycardie
Troubles gastro-intestinaux	Nausée
Troubles généraux et associés au site d'administration	Douleur thoracique
	Fatigue
	Œdème
Troubles hépatobiliaires	Ictère
Troubles immunitaires	Hypersensibilité
	Réaction anaphylactique
Investigations	Diminution de l'hémoglobine
	Augmentation de la déshydrogénase sanguine
Troubles des tissus conjonctifs et de l'appareil musculo-squelettique	Myalgie
	Spasmes musculaires
	Douleur aux extrémités
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale
	Désordre rénale
	Anurie
	Chromaturie
	Hémoglobinurie
	Hématurie
Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin	Syndrome de la détresse respiratoire aiguë
	Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel

Classement par système ou appareil selon MedDRA	Terminologie favorisée par MedDRA
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Hyperhidrose
	Prurit
Troubles vasculaires	Hypotension
	Pâleur
	Vasodilatation

* La plupart des cas ayant manifesté un problème cardiaque associé à l'administration de WinRho^{MD} SDF présentaient des états de co-morbidité ayant pu précipiter ou exacerber ce problème.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- Vaccins à virus vivant atténué : l'administration d'immunoglobulines peut affecter l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué pour une période de trois mois ou plus (*voir Aperçu* ci-dessous).

Aperçu

L'administration d'immunoglobulines peut affecter l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que les vaccins antirougeoleux, antirubéoleux, antiourlien et antivaricelle^{28, 31, 51} (*voir Interactions médicament-médicament*, Tableau 3). L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée environ trois mois après l'administration de WinRho^{MD} SDF. Les personnes ayant reçu WinRho^{MD} SDF peu de temps après l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué doivent être revaccinées trois mois après le traitement par l'immunoglobuline.

L'administration concomitante de WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), et d'autres médicaments n'a pas été évaluée. On recommande d'administrer WinRho^{MD} SDF et d'autres médicaments séparément (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 Interactions médicament- médicament établies ou possibles

Immunoglobuline Rh ₀ (D) (humaine)	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivant atténué (p. ex. rougeole, rubéole, oreillons et varicelle)	T	L'immuno-globuline peut affecter l'efficacité du vaccin	Si l'administration de WinRho ^{MD} SDF survient moins de quatorze jours après l'administration du vaccin, envisager de vacciner le patient à nouveau.

Légende : ÉC = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Les interactions du produit avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Il se peut qu'une augmentation transitoire des anticorps transmis passivement au patient survienne après l'administration de WinRho^{MD} SDF, donnant lieu à un résultat positif erroné des épreuves sérologiques (p. ex. du test de Coombs).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Du fait que WinRho^{MD} SDF a une unité de mesure principale (unité internationale, UI) et qu'une unité différente était utilisée auparavant (microgramme, µg, voir DESCRIPTION), les médecins et pharmaciens doivent s'assurer d'utiliser l'unité de mesure adéquate pour déterminer la quantité de produit à administrer, conformément aux recommandations ci-dessous. Parce que le traitement du PTI est établi en fonction du poids du patient, la dose totale de WinRho^{MD} SDF doit tenir compte du poids (en kg). Un mauvais usage de l'unité de dosage de WinRho ou de la détermination du poids du patient résultera en des situations de dose excessive ou insuffisante.

Posologie recommandée et modification posologique

Prévention de l'immunisation Rh

Grosses et autres états obstétricaux

Une dose de 1 500 UI (300 mg) de WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire à la 28^e semaine de gestation. Une dose de 600 UI (120 µg) de WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline (humaine) Rh₀(D), doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire aussitôt que possible après l'accouchement d'un bébé Rh₀ positif confirmé et pas plus de 72 heures après l'accouchement. Dans le cas où le statut de l'enfant reste inconnu après 72 heures, administrez WinRho^{MD} SDF à la mère 72 heures après l'accouchement.

Si plus de 72 heures se sont écoulées, WinRho^{MD} SDF ne doit pas être retenu mais administré le plus tôt possible, cela jusqu'à 28 jours après l'accouchement.

Une dose de 600 UI (120 µg) de WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire immédiatement après un avortement thérapeutique, une amniocentèse (après 34 semaines de gestation) ou toute autre manipulation effectuée en fin de grossesse (après 34 semaines de gestation) associée à une augmentation du risque d'immunisation Rh₀ (D) et, dans tous les cas, au plus tard 72 heures après cet événement.

Une dose de 1 500 UI (300µg) de WinRho^{MD} SDF doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire après une amniocentèse pratiquée avant 34 semaines de gestation ou après un prélèvement de villosités choriales et cette dose doit être administrée à nouveau toutes les

12 semaines tout au long de la grossesse. En cas de menace d'avortement, WinRho^{MD} SDF doit être administré le plus rapidement possible.

Indications obstétriques et dose recommandée

Indication	Dose (IV ou IM)
<i>Grossesse :</i>	
28 semaines de gestation	1 500 UI (300 µg)
Post-partum (nouveau-né Rh positif)	600 UI (120 µg)
<i>États obstétricaux :</i>	
Menace d'avortement à tout moment	1 500 UI (300 µg)
Amniocentèse et prélèvement de villosités chorales avant 34 semaines de gestation	1 500 UI (300 µg)
Avortement, amniocentèse ou toute autre manipulation après 34 semaines de gestation	600 UI (120 µg)

Transfusion

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rho (D) (humaine), doit être administré pour le traitement de transfusions de sangs incompatibles ou d'une hémorragie fœtale massive selon les indications du tableau suivant :

Transfusions et doses recommandées

Voie d'administration	Dose de WinRho ^{MD} SDF	
	Si exposé à Rh ₀ (D) positif	Sang complet si exposé à Rh ₀ (D) positif
Intraveineuse	45 UI (9 µg)/mL de sang	90 UI (18 µg)/mL de globules
Intramusculaire	60 UI (12 µg)/mL de sang	120 UI (24 µg)/mL de globules

Administrer 3 000 UI (600 µg) toutes les 8 heures **par voie intraveineuse** jusqu'à obtention de la dose totale calculée d'après le tableau ci-dessus.

Administrer 6 000 UI (1 200 µg) toutes les 12 heures **par voie intramusculaire** jusqu'à obtention de la dose totale calculée d'après le tableau ci-dessus.

Les patients qui reçoivent une transfusion incompatible et ceux ayant un PTI, recevant une dose excédant 300 UI/kg (60µg/kg) d'immunoglobuline anti-D, courent un risque accru de développer des frissons, de la fièvre et des céphalées et de présenter une diminution accrue d'hémoglobine ou une hémolyse intravasculaire.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun

On recommande de déterminer à tous les patients ayant un PTI le groupe sanguin, une numérotation des réticulocytes, un test de Coombs direct et une analyse des urines sur bandelette

avant de décider de les traiter par WinRho^{MD} SDF. Chez les patients avec une évidence d'hémolyse ou les patients à risque d'hémolyse, autres traitements DOIVENT être utilisés. (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS**).

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), doit être administré par voie intraveineuse pour le traitement du PTI. Une dose intraveineuse de 125 à 300 UI/kg de poids corporel (25 à 60 µg/kg de poids corporel) est recommandée chez les individus avec un PTI. **Du fait que le schéma posologique de WinRho^{MD} SDF est établi en fonction du poids en kilogrammes (kg), veiller à utiliser le poids du patient en kilogrammes plutôt qu'en livres (lb) pour éviter d'administrer une dose significativement plus élevée du produit.**

L'innocuité et l'efficacité de WinRho^{MD} SDF dans le traitement du PTI quand la dose excède 300 UI/kg (60µg/kg) n'ont pas été établies et cette dose n'est pas recommandée.

Posologie initiale

Après confirmation de la positivité Rh₀ (D) du patient, une dose initiale de 250 UI/kg (50 µg/kg) de poids corporel est recommandée pour le traitement du PTI. Si le taux d'hémoglobine du patient se situe entre 8 et 10 g/dL, une dose réduite de 125 à 200 UI/kg (25 à 40 µg/kg) doit être administrée pour réduire le plus possible le risque d'aggravation de l'anémie (*voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie*). La dose initiale peut également être administrée à des jours différents en deux doses fractionnées, si désiré. Chez les patients dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL, utiliser un traitement différent en raison du risque d'accroître la gravité de l'anémie.

Posologie subséquente

Si un traitement subséquent est nécessaire pour augmenter le taux de plaquettes, une dose intraveineuse de 125 à 300 UI/kg (25 à 60 µg/kg) de poids corporel de WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rho (D) (humaine), est recommandée. La fréquence et la dose doivent être déterminées par la réaction clinique du patient en évaluant le taux de plaquettes, de globules rouges, d'hémoglobine et de réticulocytes.

Administration

La forme lyophilisée de WinRho^{MD} SDF doit être reconstituée uniquement à l'aide du flacon de **diluant stérile** qui l'accompagne. Si le produit reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il doit être entreposé à la température ambiante pendant un maximum de quatre heures. Il ne doit pas être administré en même temps que d'autres produits. La forme liquide de WinRho^{MD} SDF ne requiert aucune reconstitution.

Les produits à usage parentéral comme WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rho (D) (humaine), doivent être inspectés avant l'administration afin d'y déceler la présence éventuelle de matières particulaires ou d'une décoloration.

Administrer de manière aseptique dans une veine convenable à une vitesse d'injection de 1 500 UI (300 µg)/5 à 15 secondes. Les injections intramusculaires sont pratiquées dans la partie supérieure du bras, dans le muscle deltoïde, ou dans la région antérolatérale de la partie supérieure de la cuisse. En raison du risque de lésion du nerf sciatique, éviter la région de la fesse comme site d'injection de routine. Si la région fessière est utilisée, utiliser seulement le quadrant supérieur externe. Jeter toute portion inutilisée du produit.

Formulation lyophilisée

Reconstitution :

WinRho^{MD} SDF doit être reconstitué uniquement à l'aide du flacon de **diluant stérile** qui l'accompagne. Utiliser une technique totalement aseptique du début à la fin.

1. Reconstituer peu de temps avant l'utilisation.
2. Enlever les capuchons des flacons de diluant et de produit.
3. Essuyer la partie centrale exposée du bouchon en caoutchouc avec un désinfectant approprié.
4. Retirer le diluant à l'aide d'une seringue et d'une aiguille appropriées. Retirer 1,25 à 2,5 mL de **diluant stérile** pour une injection intraveineuse et 1,25 mL pour une injection intramusculaire de 600 UI (120 µg) et 1 500 UI (300 µg). Retirer 8,5 mL de **diluant stérile** pour une injection intraveineuse et intramusculaire de 5 000 UI (1 000 µg) (*voir* tableau ci-dessous). Jeter le solvant inutilisé.
5. Injecter lentement le solvant à un angle tel que le liquide soit projeté directement sur la paroi en verre du flacon contenant le produit lyophilisé.
6. Humidifier le produit lyophilisé en inclinant et en retournant doucement le flacon. **Ne secouez pas.** Éviter la formation de mousse. Faire tourner doucement le flacon en le tenant droit jusqu'à la dissolution du produit (moins de dix minutes).

Reconstitution de WinRho^{MD} SDF

Volume de l'ampoule	Volume de diluant nécessaire par ampoule	Volume approximatif par mélange obtenu	Concentration nominale par mL
Injection intraveineuse			
600 UI (120 µg)	2,5 mL	2,4 mL	240 UI (48 µg)/mL
1 500 UI (300 µg)	2,5 mL	2,4 mL	600 UI (120 µg)/mL
5 000 UI (1,000 µg)	8,5 mL	8,2 mL	588 UI (118 µg)/mL
Injection intramusculaire			
600 UI (120 µg)	1,25 mL	1,2 mL	480 UI (96 µg)/mL
1 500 UI (300 µg)	1,25 mL	1,2 mL	1 200 UI (240 µg)/mL
5 000 UI (1,000 µg)	8,5 mL	8,2 mL*	588 UI (118 µg)/mL

*Administrer en plusieurs sites différents.

Formule liquide

Le tableau ci-dessous indique les quantités de remplissage cibles par flacon et dose de formulation liquide de WinRho^{MD} SDF.

Ampoule et dose	Quantité de remplissage cible
600 UI (120 µg)	0,5 mL
1 500 UI (300 µg)	1,3 mL
2 500 UI (500 µg)	2,2 mL
5 000 UI (1 000 µg)	4,4 mL
15 000 UI (3 000 µg)	13,0 mL

Remarque : Il faut retirer tout le contenu de l'ampoule pour obtenir la dose indiquée de WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) intraveineuse. S'il vous faut utiliser le contenu partiel d'autres ampoules pour obtenir la dose nécessaire, calculer celle-ci en fonction de la quantité de remplissage cible.

SURDOSAGE

Traitement du PTI et prévention de l'immunisation Rh

Les signalements spontanés postérieurs à la commercialisation, rendent compte d'un nombre limité d'erreurs de médication attribuables à un calcul erroné des doses, lequel a mené à l'administration de doses plus élevées de WinRho^{MD} SDF que celles recommandées. Ces erreurs de calcul sont le fait d'une confusion entre les µg et les UI (1 µg = 5 UI), à une confusion entre les kilogrammes et les livres et au mauvais calcul de la dose requise par suite d'une importante hémorragie fœto-maternelle. Parmi les réactions indésirables signalées chez des cas de PTI, citons les frissons, la fièvre, les céphalées et une diminution importante de l'hémoglobine; tandis qu'aucune réaction hémolytique n'a été signalée dans les cas de suppression de l'immunisation

Rh. On a signalé qu'un patient traité pour un PTI et qui présentait un état de co-morbidité important a développé une hémolyse intravasculaire et est décédé en raison d'une surdose attribuable à une confusion entre les µg et les UI. Dans le cas de surdosage, surveiller étroitement les patients pour l'apparition de signes et de symptômes d'une hémolyse; le traitement doit être symptomatique et de soutien.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Prévention de l'immunisation Rh

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), est utilisé pour inhiber la réponse immunitaire des personnes non sensibilisées Rh₀ (D) négatives qui reçoivent des globules rouges Rh₀ (D) positifs à la suite d'une hémorragie fœto-maternelle survenant lors de l'accouchement d'un bébé Rh₀ (D) positif, d'un avortement (spontané ou provoqué), à la suite d'une amniocentèse, d'un traumatisme abdominal ou d'une transfusion accidentelle^{4, 11, 17}.

L'administration d'anticorps anti-Rh₀ (D) à une mère Rh₀ (D) négative évite les réactions immunitaires avec formation subséquente d'anticorps anti-Rh₀ (D). Le mécanisme exact de cet effet n'a pas encore été élucidé.

WinRho^{MD} SDF, quand il est administré dans les 72 heures qui suivent la naissance à terme d'un enfant Rh₀ (D) positif de mère Rh₀ (D) négative, réduit l'incidence de l'allo-immunisation Rh de 12 % - 13 % à 1 % - 2 %. Ces 1 % - 2 % résultent principalement d'une allo-immunisation se produisant pendant le troisième trimestre de la grossesse. Quand le traitement est administré à la fois après 28 semaines de gestation et pendant la période post-partum, le taux d'immunisation chute à environ 0,1 %^{5, 6, 11}.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun

À l'occasion d'une étude clinique sur le traitement par WinRho^{MD} d'enfants avec un PTI chronique (durée du PTI > 6 mois), l'administration d'anti-Rh₀ (D) a augmenté le nombre de plaquettes de $36 \pm 14 \times 10^9/L$ à $263 \pm 138 \times 10^9/L$; les taux maximums de plaquettes ont été enregistrés une semaine environ après le traitement par WinRho^{MD}; la durée médiane de l'effet de WinRho^{MD} sur le taux de plaquettes était de 29 jours à compter du début du traitement. Des résultats comparables ont été obtenus lors d'une étude clinique réalisée à la fois chez des adultes et des enfants atteints de PTI d'étiologie variable, y compris de PTI consécutif à une infection par le VIH. Cependant, on a observé une augmentation plus importante du nombre de plaquettes chez les enfants que chez les adultes.

WinRho^{MD} SDF est utilisé pour augmenter le nombre de plaquettes chez les patients non splénectomisés Rh₀ (D) positifs atteints de PTI et pour soulager les signes cliniques d'hémorragie dans cette population de patients. Bien que le mécanisme d'action n'ait pas été complètement élucidé, on pense qu'il est attribuable à la liaison d'anti-Rho (D) (anti-D) aux globules rouges Rh₀ (D), produisant des complexes de globules rouges enrobés d'anti-D. Ce phénomène entraîne un blocage des récepteurs Fc et épargne par conséquent les plaquettes enrobées d'anticorps en raison de la destruction élective des complexes de globules rouges enrobés d'anticorps par les macrophages du système réticuloendothélial^{2, 26, 27}.

Pharmacodynamique

On a mené deux études sur les propriétés pharmacodynamiques du produit (WR-002 et 5696-2) qui ont servi à mesurer la clairance des globules rouges Rh_o (D) positifs dans le sang après l'injection de WinRho^{MD} et de WinRho^{MD} SDF^{40, 42, 47}. Les 15 sujets Rh_o (D) négatifs ont reçu une injection de globules rouges foetaux Rh_o (D) positifs suivi de l'administration de WinRho^{MD} soit par voie intramusculaire (n = 10), soit par voie intraveineuse (n = 5). Les globules rouges Rh_o (D) positifs ont été complètement éliminés de la circulation dans les 24 heures. Six mois plus tard, cinq sujets ont reçu une nouvelle injection de globules rouges Rh_o (D) positifs, aucun d'entre eux ne présentait de signes de réaction immunitaire secondaire à la suite de cette deuxième administration de WinRho^{MD}. Jusqu'à 102 jours après la deuxième injection, aucun anticorps anti-D n'a pu être décelé dans le sérum des sujets. Ces résultats vont de pair avec la prévention de l'allo-immunisation Rh des femmes Rh_o (D) négatives exposées à du sang Rh_o (D) positif.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de WinRho^{MD} SDF administré par voie intraveineuse et intramusculaires ont fait l'objet d'une étude (WS-031)⁴⁴. Les aires sous la courbe (ASC_{0-t}) étaient similaires après l'administration du produit par voie intraveineuse ou intramusculaire (IM), laissant penser que la biodisponibilité IM avoisine les 100 %. Les concentrations maximales (C_{max}) mesurées après l'administration par voie intraveineuse étaient supérieures à celles mesurées après l'administration par voie intramusculaire. La demi-vie (t_{1/2}) mesurée après l'administration par voie intramusculaire était plus longue que celle mesurée après l'administration intraveineuse.

Les propriétés pharmacocinétiques des formules lyophilisée et liquide de WinRho^{MD} SDF ont été comparées à l'occasion de deux essais cliniques (WS-029 et WS-038)^{43, 45}. L'essai WS-029 a servi à évaluer les paramètres pharmacocinétiques des deux formules administrées par voie intraveineuse. Les moyennes mesurées des aires sous la courbe (ASC_{0-t}) et les concentrations maximales (C_{max}) se sont révélées similaires après l'administration par voie intraveineuse des deux formules. Néanmoins, l'intervalle de confiance de 90 % n'a pas atteint les échelons définis de 80 à 125 % relativement au ratio des aires sous la courbe (ASC_{0-t}) après que le potentiel réel du produit soit corrigé. La demi-vie (t_{1/2}) était aussi similaire après l'administration des deux formules par voie intraveineuse. Les propriétés pharmacocinétiques des deux formules administrées par voie intramusculaire ont aussi été évaluées (essai WS-038). Les aires sous la courbe (ASC_{0-t}) et les concentrations maximales (C_{max}) ont semblé comparables après l'administration par voie intramusculaire des deux formules, bien qu'un certain nombre de sujets aient été exclus pour les fins de comparabilité. Les données utilisées pour réaliser cette étude n'étaient pas suffisantes pour établir une bioéquivalence en se fondant sur les critères définis. La demi-vie (t_{1/2}) des deux formules était identique après leur administration par voie intramusculaire (26 jours).

Absorption : Les concentrations maximales sont obtenues deux heures après l'administration intraveineuse de WinRho^{MD} SDF et, en moyenne, entre cinq à dix jours après son administration intramusculaire³⁹. L'administration intraveineuse et intramusculaire de 600 UI (120 µg) du produit à des volontaires non enceintes a produit des concentrations maximales d'anticorps passifs anti-Rh_o (D) d'environ 20 ng/mL et de 40 ng/mL, respectivement³⁹.

Distribution : Lorsque seulement 600 UI (120 µg) du produit sont administrés à des femmes enceintes, les anticorps passifs anti-Rh_o (D) ne peuvent être décelés dans la circulation pendant plus de six semaines. Il faut donc administrer une dose de 1 500 UI (300 µg) pendant la période prénatale.

La biodisponibilité par suite de l'administration de WinRho^{MD} SDF par voie intraveineuse devrait être immédiate et complète, et les anticorps passifs rapidement distribués entre le plasma et les espaces extravasculaires¹⁹. Selon les aires sous la courbe relevés à l'occasion d'essais pharmacocinétiques de WinRho^{MD} SDF et d'autres produits d'hyperimmunité, l'administration du produit par voie intramusculaire devrait produire une biodisponibilité avoisinant les 100 %^{21, 44}.

Métabolisme : Les immunoglobulines et les complexes immuns sont métabolisés dans le système réticuloendothélial¹⁹.

Excrétion : De nombreux essais sur les propriétés pharmacocinétiques de WinRho^{MD} SDF ont montré que la demi-vie d'élimination de WinRho^{MD} SDF chez des sujets normaux et en bonne santé à la suite de son administration par voie intraveineuse ou intramusculaire s'établit à 18 à 24 ou 24 à 30 jours, respectivement. La demi-vie pourrait varier d'un patient à l'autre^{42 - 45}.

Durée de l'effet

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh_o (D) (humaine), a montré son efficacité dans l'augmentation du taux de plaquettes de patients avec un PTI^{1, 3, 14, 32, 34, 36}. L'augmentation du taux de plaquettes est observée habituellement un ou deux jours après le début du traitement et la concentration maximale entre sept et quatorze jours. La durée de la réponse est variable; cependant, la durée moyenne est d'environ trente jours.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh_o (D) (humaine), est stable à une température de 2 à 8 °C jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Entrez WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh_o (D) (humaine), à une température de 2 à 8 °C.

Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit être amené à la température du corps ou ambiante immédiatement avant d'être utilisé. Le produit lyophilisé reconstitué doit être clair ou légèrement opalescent.

N'utilisez pas de solutions qui paraissent troubles ou qui contiennent des dépôts.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh_o (D) (humaine), se présente dans les formes posologiques décrites ci-dessous :

Forme lyophilisée

Contenu

Boîte de carton contenant environ **600 UI (120 µg)** d'anti Rh₀ (D) sous forme lyophilisée dans un flacon en verre de type 1 de 3 mL avec bouchon de lyophilisation de 13 mm en caoutchouc et capsule amovible de 13 mm. Un flacon de **diluant stérile** unidose non pyrétogène pour la reconstitution de WinRho^{MD} SDF et un encart.

Boîte de carton contenant environ **1 500 UI (300 µg)** d'anti Rh₀ (D) sous forme lyophilisée dans un flacon en verre de type 1 de 3 mL avec bouchon de lyophilisation de 13 mm en caoutchouc et capsule amovible de 13 mm. Un flacon de **diluant stérile** unidose non pyrétogène pour la reconstitution de WinRho^{MD} SDF. Un encart.

Boîte de carton contenant environ **5 000 UI (1 000 µg)** d'anti Rh₀ (D) sous forme lyophilisée dans un flacon en verre de type 1 de 6 mL avec bouchon de lyophilisation de 20 mm en caoutchouc et une capsule amovible de 20 mm. Un flacon de **diluant stérile** unidose non pyrétogène pour la reconstitution de WinRho^{MD} SDF.

Forme liquide

Contenu

Boîte de carton contenant un flacon de **0,5 mL** à dose unique de **600 UI (120 µg)** d'anti Rh₀ (D). Flacon de verre de type 1 de 3 mL fermé par un bouchon de 13 mm en caoutchouc et capsule amovible de 13 mm. Un encart.

Boîte de carton contenant un flacon de **1,3 mL** à dose unique de **1 500 UI (300 µg)** d'anti Rh₀ (D). Flacon de verre de type 1 de 3 mL fermé par un bouchon de 13 mm en caoutchouc et capsule amovible de 13 mm. Un encart.

Boîte de carton contenant un flacon de **2,2 mL** à dose unique de **2 500 UI (500 µg)** d'anti Rh₀ (D). Flacon de verre de type 1 de 3 mL fermé par un bouchon de 13 mm en caoutchouc et capsule amovible de 13 mm. Un encart.

Boîte de carton contenant un flacon de **4,4 mL** à dose unique de **5 000 UI (1 000 µg)** d'anti Rh₀ (D). Flacon de verre de type 1 de 6 mL fermé par un bouchon de 20 mm en caoutchouc et capsule amovible de 20 mm. Un encart.

Boîte de carton contenant un flacon de **13,0 mL** à dose unique de **15 000 UI (3 000 µg)** d'anti Rh₀ (D). Flacon de verre de type 1 de 20 mL fermé par un bouchon de 20 mm en caoutchouc et capsule amovible de 20 mm. Un encart.

Composition

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) injectable, se présente sous forme de fraction gammaglobuline (IgG) stérile de plasma humain lyophilisée ou liquide contenant des anticorps contre l'antigène Rh₀ (D) (antigène D).

Forme lyophilisée

La formulation du produit final inclut l'ajout de chlorure sodique à raison de 0,04 M, de glycine à raison de 0,1 M et de polysorbate 80 à raison de 0,01 % (en poids). Le diluant stérile qui l'accompagne contient 0,8 % de chlorure sodique et 10 mM de phosphate de sodium.

Forme liquide

La formule liquide finale est stabilisée avec du maltose à raison de 10 % et de polysorbate 80 à raison de 0,03 % (en poids).

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Immunoglobuline Rh ₀ (D) (humaine)
Nom chimique :	Immunoglobuline Rh ₀ (D) (humaine)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Glycoprotéine d'environ 160 kDa
Formule développée :	Gammaglobuline (IgG)
Propriétés physicochimiques :	Protéine monomère ayant un coefficient de sédimentation de 7 S et un poids moléculaire variant entre 146 et 170 kDa. Teneur en carbohydrate d'environ 2 à 3 %.

Caractéristiques du produit

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), se présente sous forme de fraction gammaglobuline (IgG) stérile lyophilisée ou liquide de plasma humain contenant des anticorps contre l'antigène Rh₀ (D) (antigène D). WinRho^{MD} SDF est préparé à partir de plasma humain et obtenu par chromatographie sur colonne échangeuse d'anions.

Inactivation des virus

Les étapes de fabrication sont désignées à réduire le risque de transmission de maladies virales. Le traitement solvant-détergent au tri-n-butyl phosphate et au Triton X-100^{MDa} inactive efficacement les virus à enveloppe connus tels que celui de l'hépatite B, de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine (VIH). La filtration des virus à l'aide d'un filtre PlanovaTM 20N Virus Filter^b réduit efficacement le nombre de certains virus modèles à enveloppe ou sans enveloppe. Il a aussi été démontré que la chromatographie sur colonne échangeuse d'anions contribue à l'élimination des virus à enveloppe non lipidique tels que celui de l'hépatite A et le microvirus murin MMV, lequel sert de modèle pour le parvovirus B19.

^a Triton^{MD} est une marque de commerce de la société Rohm et Haas.

^b Planova^{MD} est une marque déposée de la société Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha.

L'inactivation de virus modèles à enveloppe et sans enveloppe ainsi que la diminution de leur nombre ont été validées à l'occasion d'études de laboratoire comme l'illustre le Tableau 4 ci-après :

Tableau 4 Validation virale des virus modèles par les études en laboratoire

Virus test	Moyenne du facteur de réduction virale (log ₁₀)			Modèle pour	Type de virus
	Chromatographie avec échange d'anions	Filtration 20N	Solvant et détergent		
HIV-1	non évalué	≥ 4,7	> 4,7	VIH-2, applicable au VIH-1	ARN à enveloppe lipidique
BVDV	non évalué	≥ 3,5	≥ 7,1	VHC, VNO	ARN à enveloppe lipidique
PRV	non évalué	≥ 5,6 ^a	≥ 5,4	Large virus à ADN enveloppé, y compris l'herpès	ADN à enveloppe lipidique
VHA	2,3	non évalué	non évalué	petits virus non enveloppés, pertinentes pour le VHA	ARN enveloppé non lipidique
EMC	non évalué	4,4	non évalué	petits virus non enveloppés, VHA	ARN enveloppé non lipidique
MMV	3,4	non évalué	non évalué	petits virus non enveloppés, parvovirus humain B19	ADN enveloppé non lipidique
PPV	non évalué	3,5 ^b	non évalué	petits virus non enveloppés, parvovirus humain B19	ADN enveloppé non lipidique

Abréviations :

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

BVDV: virus de la diarrhée virale bovine

VHC: virus de l'hépatite C humaine

VNO: virus du Nil occidental

PRV: virus de la pseudorage

VHA: virus de l'hépatite A humaine

EMC: virus de l'encéphalomyocardite

MMV: microvirus murin

PPV: parvovirus porcine

^a Le virus de la pseudorage (PRV) a été retenu par le filtre préalable de 0,1 µm pendant sa validation. Comme le procédé de fabrication fait intervenir le passage à travers un filtre préalable de 0,1 µm avant le filtre de 20N, le logarithme de réduction allégué ($\geq 5,6$) a été jugé valable.

^b L'une des cinq études du parvovirus porcin (PPV) pour le filtre 20N a entraîné une clairance de 1,25 log, au-delà du filtre préalable de 0,1 µm. Comme le procédé de production fait intervenir le passage à travers un filtre préalable de 0,1 µm puis à travers le filtre 20N, les logarithmes de 1,25 ont été ajoutés au logarithme de clairance de 2,2 obtenu avec le filtre 20N; une valeur de 3,5 a servi à déterminer le facteur logarithmique de réduction moyen.

ESSAIS CLINIQUES

Prévention de l'immunisation Rh

L'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} SDF dans la prévention de l'immunisation Rh ont fait l'objet de trois études cliniques. L'étude WR-003⁴¹ a constitué une étude de phase 3 et a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} chez des femmes enceintes Rh_o (D) négatives dont le conjoint avait un type sanguin Rh_o (D) positif ou inconnu. L'étude PM-010 a constitué une étude rétrospective de phase 4 portant sur les résultats des femmes enceintes traitées par WinRho^{MD} SDF pour prévenir l'immunisation Rh. Basé sur un protocole prospectif, une forme de signalement de cas a été conçu pour transférer les informations d'une base de données médicales existante sur les femmes ayant reçu WinRho^{MD} SDF, cela afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du produit dans la prophylaxie prénatale de l'immunisation Rh. L'étude de surveillance postérieure à la mise en marché PM-011 a constitué une étude de phase 4 et a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} SD dans la prophylaxie de l'immunisation Rh à la suite de la mise en marché de WinRho^{MD} SD en Irlande.

Démographie et méthodologie des études

Au total, 1 186 femmes enceintes Rh_o (D) négatives ont reçu WinRho^{MD} dans l'étude WR-003⁴¹. En outre, WinRho^{MD} a été administré aux mères pendant la période postpartum quand le type sanguin de l'enfant était Rh_o (D) positif. Quelque 226 femmes enceintes Rh_o (D) négatives ont reçu WinRho^{MD} SDF pendant la période prénatale et postpartum dans l'étude PM-010. Une patiente a avorté spontanément et le type sanguin Rh_o (D) du fœtus était inconnu. Toutes les analyses ont été menées sur la population destinée à recevoir le traitement, soit sur 226 sujets. Dans l'étude PM-011, un total de 650 femmes Rh_o (D) négatives ont reçu WinRho^{MD} SD pendant la période prénatale ou postpartum.

Tableau 5 Résumé des données démographiques sur les patientes ayant participé aux essais cliniques sur la prévention de l'immunisation Rh

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen \pm écart-type (Amplitude)	Sexe
WR-003	Phase 3, étude ouverte à groupe unique des femmes enceintes Rh _o (D)-	1) 600 UI (IV) à la 28 ^e semaine de gestation + 600 UI (IV) en période postpartum	93	s.o.	Tous les sujets sont des femmes

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen \pm écart-type (Amplitude)	Sexe
	négatif.	2) 600 UI (IV) aux 28 ^e et 34 ^e semaines de gestation + 600 UI (IV) en période postpartum	131		
		3) 1 200 UI (IV) à la 28 ^e semaine de gestation + 600 UI (IV) en période postpartum	962		
PM-010	Phase 4, étude ouverte des femmes enceintes Rh ₀ (D)-négatif	Transfusions individuelles en période prénatale de 600 ou 1 500 UI (IV ou IM) et de 600 UI (IV) en période postpartum	226	28,1 \pm 5,7 ans (15 à 41)	Tous les sujets sont des femmes
PM-011	Phase 4, étude ouverte des femmes enceintes Rh ₀ (D)-négatif	1 x 600 UI (IV)	648	29,8 \pm 5,4 ans (15 à 45)	Tous les sujets sont des femmes
		2 x 600 UI (IV)	1		
		12 x 600 UI (IV)	1		

Résultats des études

Dans les trois études, l'effet principal relatif à l'efficacité était le taux d'immunisation Rh chez les femmes enceintes Rh₀ (D) négatives par son bébé Rh₀ (D) positif au moment de l'accouchement (études WR-003 et PM-010), six mois après l'accouchement (études WR-003 et PM-011) et douze mois après l'accouchement (étude PM-011). Ces résultats confirment l'efficacité de WinRho^{MD} SDF dans la prévention de l'immunisation Rh.

Tableau 6 Résultats des études WR-003, PM-010 et PM-011 dans la prévention de l'immunisation Rh

N° de l'étude	Critères d'efficacité	Valeur et importance sur le plan statistique
WR-003	Iso-immunisation Rh de la mère au moment de l'accouchement et six mois après l'accouchement	Test du chi-carré entre l'iso-immunisation observée (0/806) et prévue* (15/806) / p<0,001
PM-010	Iso-immunisation Rh de la mère à l'accouchement	Test du chi-carré entre l'iso-immunisation observée (0/226) et prévue* (4/226) / p<0,05
PM-011	Iso-immunisation Rh de la mère six mois et (ou) douze mois après l'accouchement	Aucun des sujets n'avait d'immunisation Rh au sixième et (ou) au douzième mois du suivi

N° de l'étude	Critères d'efficacité	Valeur et importance sur le plan statistique
---------------	-----------------------	--

* Basé sur des données historiques^{8, 10, 11}

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun

L'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} SDF dans le traitement du PTI ont fait l'objet de quatre études cliniques. L'étude de phase 3 AITP a été menée auprès d'enfants avec PTI aigu. Dans cette étude, l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} ont été comparées à celles des traitements standards pour le traitement du PTI aigu chez les enfants : 1) administration IV d'une forte dose d'immunoglobuline, 2) administration IV d'une faible dose d'immunoglobuline et 3) administration de prednisone. L'étude de phase 3 CITP a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} chez des enfants avec PTI chronique. L'étude de phase 3 BITP-1 a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} et WinRho^{MD} SD chez des adultes et des enfants avec un PTI consécutif à une infection par le VIH. L'étude de phase 3 BITP-2 a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} et WinRho^{MD} SD chez des adultes avec un PTI chronique. L'étude de phase 3 BITP-3 a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} et WinRho^{MD} SD chez des adultes avec un PTI aigu.

Tableau 7 Résumé des données démographiques sur les patientes ayant participé aux essais cliniques sur le traitement du PTI

N° de de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Amplitude)	Sexe
AITP	Étude ouverte et aléatoire de phase 3, en groupe parallèle, en enfants avec PTI aigu	WinRho à raison de 250 UI/kg	38	6,8 ± 4,5 ans (0,7 - 15)	15H:23F
		IGIV à raison de 2,0 g/kg	35	6,1 ± 3,8 ans (1 à 15)	22H:13F
		IGIV à raison de 0,8 g/kg	34	5,9 ± 4,4 ans (1 à 16)	17H:17F
		Prednisone à raison de 4,0 mg/kg/jour pendant sept jours	39	6,3 ± 4,6 ans (0,9 à 16)	25H:14F
CITP	Étude ouverte de phase 3, à groupe unique, en enfants avec PTI chronique	WinRho/WinRho SD à raison de 250 UI/kg et doses supplémentaires si nécessaire sur le plan clinique	25	10,6 ± 4,6 ans (2 à 18)	8H:17F

N° de de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Amplitude)	Sexe
BITP-1	Étude ouverte de phase 3, à groupe unique, en enfants et des adultes avec PTI consécutif à une infection par le VIH	WinRho/WinRho SD à raison de 50 à 375 UI/kg	65	30,7 ±14,0 ans (0,5 à 58)	60H:5F
BITP-2	Étude ouverte de phase 3, à groupe unique, en adultes avec PTI chronique	WinRho/WinRho SD à raison de 50 à 375 UI/kg	26	44,3 ± 20,7 ans (18 à 80)	13H:13F
BITP-3	Étude ouverte de phase 3, à bras unique, menée chez des adultes affligés de PTI aigu	WinRho/WinRho SD à raison de 50 à 375 UI/kg	7	51,7 ± 22,5 ans (19 à 84)	3H:4F

Résultats des études

PTI aigu de l'enfant (étude AITP)

Un essai multicentrique, aléatoire et contrôlé comparant l'administration d'Ig Rh₀ (D) IV à des doses élevées et à l'administration de faibles doses d'immunoglobuline (humaine) et de prednisone a été mené chez 146 enfants non splénectomisés Rh₀ (D) positifs affligés de PTI aigu dont le taux de plaquettes était inférieur à 20 x 10⁹/L. Sur 38 patients recevant l'Ig Rh₀ (D) IV (à raison de 125 UI/kg [25 µg/kg] les jours 1 et 2), 32 patients (84 %) ont réagi (taux de plaquettes égal ou supérieur à 50 x 10⁹/L) avec un taux maximum moyen de plaquettes de 319,5 x 10⁹/L (valeurs extrêmes 61 x 10⁹/L à 892 x 10⁹/L). Aucune différence significative sur le plan statistique n'est apparue avec les autres groupes de traitement. Le délai moyen d'obtention d'un taux égal ou supérieur à 20 x 10⁹/L ou à 50 x 10⁹/L de plaquettes chez les patients recevant l'Ig Rh₀ (D) IV atteignait 1,9 et 2,8 jours respectivement. La comparaison des divers traitements relativement au délai d'obtention d'un taux de plaquettes égal ou supérieur à 20 x 10⁹/L ou à 50 x 10⁹/L n'a permis de détecter aucune différence significative sur le plan statistique entre les groupes de traitement, avec des délais de 1,3 à 1,9 jour et de 2,0 à 3,2 jours, respectivement.

Tableau 8 Résultats de l'étude AITP dans le traitement du PTI aigu chez l'enfant

Effets principaux	WinRho	Ig IV à forte dose	Ig IV à faible dose	Prednisone
Délai nécessaire à l'obtention d'un taux de plaquettes égal ou supérieur à 50 x 10 ⁹ /L (jours)	2,8	2,6	2,0	3,2
Délai nécessaire à l'obtention d'un taux de plaquettes égal ou supérieur à 20 x 10 ⁹ /L (jours)	1,9	1,6	1,3	1,9

PTI chronique de l'enfant (étude CITP)

Un essai ouvert, multicentrique et à groupe unique a été mené chez vingt-cinq enfants Rh₀ (D) positifs non splénectomisés affligés de PTI depuis plus de six mois. Ils ont initialement reçu 250 UI/kg (50 µg/kg) d'immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) (125 UI/kg [25 µg/kg] les jours 1 et 2) puis des doses subséquentes de l'ordre de 125 à 275 UI/kg (25 à 55 µg/kg). La réponse s'est traduite par une augmentation des plaquettes d'au moins 50 x 10⁹/L et par la multiplication par deux du niveau de référence. L'analyse par protocole indique que dix-neuf patients sur 24 ont eu un taux global de réponse de 79 % et un taux global maximum moyen de plaquettes de 229,4 x 10⁹/L (valeurs extrêmes 43,3 x 10⁹/L à 456 x 10⁹/L). La durée moyenne de la réponse était de 36,5 jours (valeurs extrêmes 6 à 84).

Tableau 9 Résultats de l'étude CITP dans le traitement du PTI chronique chez l'enfant

Effets principaux	Première cure	Sur l'ensemble
Proportion de patients ayant manifesté une réponse	92 %	92 %
Taux maximum moyen de plaquettes (x 10 ⁹ /L)	241,1	225,6
Modification maximale du nombre de plaquettes par rapport au niveau de référence (x 10 ⁹ /L)	206,6	192,6

PTI consécutif à une infection par le VIH (étude BITP-1)

Onze (11) enfants et 52 adultes qui ont été non splénectomisés, Rh₀ (D) positifs avec toutes les classes Walter Reed de l'infection à VIH et PTI, avec des taux de plaquettes initiaux égaux ou inférieurs à 30 x 10⁹/L ou nécessitant un traitement, ont été traités avec 50 à 375 UI/kg (20 à 75 µg/kg) d'Ig Rh₀ (D) IV au cours d'un essai ouvert. L'Ig Rh₀ (D) IV a été administrée en 7,3 cures en moyenne (valeurs extrêmes 1 à 57) au cours d'une période moyenne de 407 jours (valeurs extrêmes 6 à 1 952). Cinquante sept (57) patients sur 63 ont réagi (augmentation égale ou supérieure à 20 x 10⁹/L) au cours des six premières cures avec un taux global de réponse de 90 %. La modification globale moyenne du nombre de plaquettes pour les six cures était de l'ordre de 60,9 x 10⁹/L (valeurs extrêmes -2 x 10⁹/L à 565 x 10⁹/L) et le taux maximum moyen de plaquettes était de l'ordre de 81,7 x 10⁹/L (valeurs extrêmes 16 x 10⁹/L à 593 x 10⁹/L).

Tableau 10 Résultats de l'étude BITP-1 dans le traitement du PTI consécutif à une infection par le VIH chez les enfants et les adultes

Effets principaux	Première cure	Sur l'ensemble
Proportion de patients ayant manifesté une réponse	75 %	90 %
Taux maximum moyen de plaquettes (x 10 ⁹ /L)	87,3	81,7
Modification maximale du nombre de plaquettes par rapport au niveau de référence (x 10 ⁹ /L)	66,6	60,9

PTI chronique de l'adulte (étude BITP-2)

Vingt-six (26) adultes Rh₀ (D) positifs non splénectomisés affligés de PTI depuis plus de six mois et dont le taux de plaquettes était inférieur $30 \times 10^9/L$ ou qui nécessitaient un traitement ont été enrôlés dans un essai ouvert à groupe unique et traités avec 50 à 375 UI/kg (20 à 75 µg/kg) d'Ig Rh₀ (D) IV (dose moyenne de 231 UI/kg [46,2 µg/kg]). L'analyse par protocole indique que vingt et un (21) patients sur 24 ont réagi (augmentation égale ou supérieure à $20 \times 10^9/L$) au cours des deux premiers traitements avec un taux global de réponse de 88 % et un taux maximum moyen de plaquettes de $92,3 \times 10^9/L$ (valeurs extrêmes 8,0 à $229 \times 10^9/L$).

Tableau 11 Résultats de l'étude BITP-2 dans le traitement du PTI chronique chez les adultes

Effets principaux	Première cure	Sur l'ensemble
Proportion de patients ayant manifesté une réponse	83 %	88 %
Taux maximum moyen de plaquettes ($\times 10^9/L$)	92,6	92,3
Modification maximale du nombre de plaquettes par rapport au niveau de référence ($\times 10^9/L$)	66,7	65,6

PTI aigu de l'adulte (étude BITP-3)

Sept (7) adultes non splénectomisés Rh₀ (D) positifs affligés de PTI depuis moins de six mois et dont le nombre de plaquettes était inférieur à $30 \times 10^9/L$, ou qui nécessitaient un traitement, ont été enrôlés dans un essai ouvert à groupe unique et traités avec 50 à 375 UI/kg (20 à 75 µg/kg) d'Ig Rh₀ (D) IV (dose moyenne 187 UI/kg [37,3 µg/kg]). L'analyse par protocole indique que cinq patients sur six ont réagi (augmentation égale ou supérieure à $20 \times 10^9/L$) au cours de la seule cure de traitement avec un taux global de réponse de 83 % et un taux maximum moyen de plaquettes de $106,8 \times 10^9/L$ (valeurs extrêmes 18,0 à $240 \times 10^9/L$).

Études comparatives sur la biodisponibilité

À l'occasion de deux études comparatives de la biodisponibilité, 101 volontaires ont reçu soit la formule liquide, soit la formule lyophilisée de WinRho^{MD} SDF en intraveineuse (N = 41) ou intramusculaire (N = 60). L'étude WS-029 a servi à mesurer les paramètres pharmacocinétique des deux formules administrées en intraveineuse. La moyenne des aires sous la courbe (ASC_{0-t}) et de la concentration maximale (C_{max}) se sont avérées similaires après l'administration intraveineuse des deux formules. Néanmoins, l'intervalle de confiance de 90 % n'a pas atteint les échelons définis de 80 à 125 % relativement au ratio des aires sous la courbe (ASC_{0-t}) après que la puissance réelle du produit soit corrigée. Les aires sous la courbe (ASC_{0-t}) et les concentrations maximales (C_{max}) ont semblé comparables après l'administration par voie intramusculaire des deux formules, bien qu'un certain nombre de sujets aient été exclus pour les fins de comparabilité. Les données de cette étude n'étaient pas suffisantes pour établir une bioéquivalence en se fondant sur les critères définis. La moyenne des concentrations maximales (C_{max}) d'anti-Rho (D) pour les deux formules ont été comparables, tant pour l'administration intraveineuse qu'intramusculaire, et sont atteintes dans les trente minutes ou deux à quatre jours après leur administration, respectivement. Les deux formules ont des demi-vies ($t_{1/2}$) similaires, qu'elles soient administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire.

WinRho^{MD} SDF IV Liquide contre Lyophilisée À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Formule liquide	Formule lyophilisée	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _{0-∞} (ng*h/mL)	24163 (15514)	24993 (13674)		
ASC _{0-t} (ng*h/mL)	17890 (7334)	18096 (7154)	100,17	81,85-122,60
C _{MAX} (ng/mL)	1473 (142)	1494 (268)	99,89	92,08-108,38
T _{MAX} (jours)	0,011 (0.014)	0,029 (0.073)		
t _½ (jours)	44 (28)	48 (31)		

WinRho^{MD} SDF IM Liquide contre Lyophilisée À partir de données mesurées * Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Formule liquide	Formule lyophilisée	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC ₀₋₂₈ (ng*h/mL)	67113 (11582)	60248 (14115)	109,8	100,0-120,5
ASC _{0-t} (ng*h/mL)	95638 (27812)	77235 (30539)		
C _{MAX} (ng/mL)	151 (30.6)	132 (38.6)	112,5	99,9-126,7
T _{MAX} (jours)	3,2 (1.0)	3,8 (1.9)		
t _{1/2} (jours)	25,5 (10.2)	25,7 (9.0)		

* Les valeurs présentées ont été obtenues après l'exclusion de 5 des 60 sujets de l'essai.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Propriétés pharmacocinétiques

Six études pharmacocinétiques (WR-001, 5696-1, WS-019, WS-029, WS-031 et WS-038) ont été menées avec diverses générations de WinRho^{MD} SDF lyophilisé. L'étude WR-001 a comparé les propriétés pharmacocinétiques des formulations IM et IV de la première génération du produit, WinRho^{MD}. L'étude 5696-1 a comparé les propriétés pharmacocinétiques de WinRho^{MD} à celles de la deuxième génération du produit, WinRho^{MD} SD. L'étude WS-019 a comparé les propriétés pharmacocinétiques du produit WinRho^{MD} SD au cours des premières phases de sa mise au point (sans polysorbate 80) à celles de la formule commerciale de WinRho^{MD} SD (avec polysorbate 80). L'étude WS-031 a comparé les propriétés pharmacocinétiques de différentes doses et voies d'administration du produit de la troisième génération, WinRho^{MD} SDF. Ces études pharmacocinétiques révèlent que les paramètres pharmacocinétiques des trois générations du produit, WinRho^{MD}, WinRho^{MD} SD et WinRho^{MD} SDF, sont similaires et que la modification

du procédé de fabrication et de la formulation au cours des années n'a pas changé son profil pharmacocinétique^{39, 42 - 46}.

Deux études cliniques (WS-029 et WS-031) ont servi à comparer les propriétés pharmacocinétiques des formules lyophilisée et liquide de WinRho^{MD} SDF. Consulter la partie intitulée **ESSAIS CLINIQUES**, Études comparatives sur la biodisponibilité pour de plus de détails à ce sujet.

Propriétés pharmacodynamiques

Une étude clinique (WR-002) a été effectuée chez dix volontaires Rh₀ (D) négatifs⁴⁰. Tous les sujets ont reçu une perfusion IV de globules rouges fœtaux Rh₀ (D) positifs. Deux jours après l'injection des globules rouges, cinq sujets ont reçu une injection IM de 600 UI (120 µg) d'immunoglobuline (humaine) Rh₀ (D) WinRho^{MD} et cinq sujets ont reçu une injection IV de 600 UI (120 µg) de WinRho^{MD}. Les globules rouges fœtaux ont été éliminés de la circulation des sujets dans les huit heures après l'administration IV du produit ou dans les 24 heures après l'administration IM du produit. Aucun sujet ne présentait de signes d'allo-immunisation soit par dépistage des anti-Rh₀ (D) (techniques de la papaine en deux étapes, de réaction de Coombs indirecte, d'analyse en saline et d'auto-analyse à faible ionisation), soit par affrontement des sujets avec des globules fœtaux Rh₀ (D) six mois après la première clairance des globules rouges avec WinRho^{MD} (Tableau 12).

Une autre étude clinique (5696-2) a été menée avec cinq volontaires Rh₀ (D) négatifs; la même méthode d'étude a servi pour la clairance des globules rouges Rh₀ (D) positifs après l'administration IV de 600 UI (120 µg)⁴⁷. Tous les globules rouges fœtaux ont été éliminés de la circulation des volontaires dans les huit heures suivant l'administration de WinRho^{MD} SD (Tableau 12). Aucun des sujets ne présentait de signes d'allo-immunisation Rh par dépistage des anticorps anti-Rh₀ (D) à trois et six mois après l'administration de WinRho^{MD} SD (Tableau 12).

Tableau 12 Comparaison de la clairance des globules rouges Rh₀ (D) positifs

Temps (heures) après l'administration du produit	Sujets traités par WinRho ^{MD} SD 5696-2		Sujets traités par WinRho ^{MD} WR-002	
	Globules rouges fœtaux	% Globules rouges fœtaux	Globules rouges fœtaux	% Globules rouges fœtaux
Prétraitement	481 ± 106	100 %	342 ± 27	100 %
1	390 ± 106	82 % ± 19 %	236 ± 53	70 % ± 18 %
3	38 ± 35	7 % ± 7 %	55 ± 11	16 % ± 2 %
8	0	0	0	0
24	0	0	0	0

TOXICOLOGIE

Une étude de toxicité aiguë IV a été menée chez les souris avec WinRho^{MD}, immunoglobuline (humaine) Rh₀ (D). La LD₅₀ n'a pu être déterminée parce que la dose maximale utilisée n'a tué

aucun animal de laboratoire. Une limite inférieure de 18 750 UI (3 750 µg) d'anti-Rh_o (D) par kilogramme de poids corporel a été fixée comme LD₅₀ pour cette substance. Aucune observation ni autopsie des animaux de laboratoire n'a révélé de toxicité aigue en relation avec la substance étudiée.

Dans une étude clinique menée chez des volontaires masculins en bonne santé Rh_o (D) négatifs, WinRho^{MD} SD immunoglobuline (D) (humaine), a été administré IV à raison de 250 UI (50 µg) par kilogramme de poids corporel. Dans cette étude, aucun signe de toxicité n'a pu être attribué à WinRho^{MD} SD. Les taux sériques de LDH étaient légèrement plus élevés ($p < 0,03$).

WinRho^{MD} a fait l'objet d'essais cliniques chez des individus Rh_o (D) positifs ayant un purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI). Dans ces études, les sujets ont reçu plusieurs injections intraveineuses de 1 500 UI (300 µg) d'anti-Rho (D) (total) à 250 UI (50 µg) d'anti-Rh_o (D) par kilogramme de poids corporel. Dans ces études, les seuls signes de toxicité associés, qui ont été identifiés, ont été une hémolyse bénigne et compensée.

RÉFÉRENCES

1. Andrew M, Blanchette VS, Adams M, Ali K, Barnard D, Chan KW, et al. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992; 120:522-7.
2. Ballou, M. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases. *Cancer* 1991;68: 1430-1436.
3. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344:703-7.
4. Bowman JM, Chown B. Prevention of Rh immunization after massive Rh-positive transfusion. *Can. Med Assoc J* 1968; 99:385-388.
5. Bowman JM, Pollock JM. Failures of intravenous Rh immune globulin prophylaxis: An analysis of the reasons for such failures. *Trans Med Rev* 1987; 1:101-112.
6. Bowman JM, Pollock JM. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization 28 weeks-gestation service program. *Can Med Assoc J* 1978; 118:627-633.
7. Bowman JM, Chown B, Pollock J. Low protein Rh immune globulin purity - stability activity and prophylactic value. *Vox Sang* 1973; 24:301-316.
8. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118:623-7.
9. Bowman JM, Friesen AD, Pollock JM, Taylor WE. WinRho: Rh immune globulin prepared by ion exchange for intravenous use. *Can Med Assoc J* 1980; 123:1121-1127.
10. Bowman JM. Suppression of Rh immunization. *Obstet & Gynec* 1978; 52:385-393.
11. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988; 2(3):129-150.
12. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Eng J Med* 1986; 314:560-564.
13. Archives non publiées sur la validation virale (2004 – 2005)
14. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: Analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood* 1991; 77:1884-93.

15. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *Am Soc Nephrol*. 1997 Nov;8(11):1788-94.
16. Centers for Biologics Evaluation and Research FDA. Avis important sur un médicament (lettre « Dear Doctor »). 1998.
17. Chown B, Bowman JM, Pollock J, Lowen B, Pettett A. The effect of anti-D IgG on D-positive recipients. *Can Med Assoc J* 1970; 102:1161-1164.
18. CIOMS. Current challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Rapport du V^e groupe de travail du CIOMS. Genève 2001. Page 122.
19. Committee for medicinal products for human use. Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Agence européenne du médicament. 2004.
20. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44(2):223-226.
21. Finlayson JS, Tankersley DL. Availability of intramuscular immunoglobulin. *Lancet* 1984; 2(8397):296-297.
22. Friesen AD, Bowman JM, Price HW. Column ion exchange preparation and characteristics of an Rh immune globulin (WinRho) for intravenous use. *J Appl Biochem* 1981; 3:164-175.
23. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rho(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic Purpura patients. *Blood* 2000; 95 (8):2523-2529.
24. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia and/or hemoglobinuria following Rh_o(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic Purpura. *Blood* 2005; 106(5):1532-7.
25. Horowitz B. Investigations into the application of tri(n-butyl)phosphate/detergent mixtures to blood derivatives. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1989; (56):83-96.
26. Knicker WT. Immunosuppressive agents, (-globulin, immunomodulation, immunization, and apheresis. *J Allerg Clin Immunol* 1989; 84:1104-1106.
27. Lazarus AH, Crow AR. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 28(3):249-255.
28. Miura M, Katada Y, Ishihara J. Time interval of measles vaccination in patients with Kawasaki disease treated with additional intravenous immune globulin. *Eur J Pediatr* 2004; 163(1):25-29.

29. Perazella MA, Cayco AV. Acute renal failure and intravenous immune globulin: sucrose nephropathy in disguise? *Am J Ther* 1998; 5(6):399-403.
30. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion*. 2001; 41(2):264-8.
31. Ruderman JW, Barka N, Peter JB, Stiehm ER. Antibody response to MMR vaccination in children who received IVIG as neonates. *Am J Dis Child* 1991; 145(4):425-426.
32. Archives non publiées, rapport de l'étude AITP, 1993.
33. Archives non publiées, rapport de l'étude BITP-1, 1993.
34. Archives non publiées, rapport de l'étude BITP-2, 1993.
35. Archives non publiées, rapport de l'étude BITP-3, 1993.
36. Archives non publiées, rapport de l'étude CITP, 1993.
37. Archives non publiées, rapport de l'étude PM-010, 1997.
38. Archives non publiées, rapport de l'étude PM-011, 1998.
39. Archives non publiées, rapport de l'étude WR-001, 1993.
40. Archives non publiées, rapport de l'étude WR-002, 1993.
41. Archives non publiées, rapport de l'étude WR-003, 1993.
42. Archives non publiées, rapport de l'étude WS-019, 1996.
43. Archives non publiées, rapport de l'étude WS-029, 2004.
44. Archives non publiées, rapport de l'étude WS-031, 2000.
45. Archives non publiées, rapport de l'étude WS-038, 2004.
46. Archives non publiées, rapport de l'étude 5696-1, 1992.
47. Archives non publiées, rapport de l'étude 5696-2, 1992.
48. Archives non publiées sur la validation virale.
49. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000; 65(1):30-34.

50. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986; 2(8500):217-218.

51. Zaia JA, Levin MJ, Preblud SR, Leszczynski J, Wright GG, Ellis RJ, et al. Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983 Apr;147(4):737-43.

52. Zunich K, Harkonen W, Hafkin B, Titus D, Garer D, Woloski M. A dose ranging evaluation of the effect of a single administration of Rh (D) immune globulin intravenous in healthy volunteer. *Blood* 1994; 84 (Suppl):664a.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR

WinRho^{MD} SDF

Immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) injectable

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de vente au Canada de WinRho^{MD} SDF et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de WinRho^{MD} SDF. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Protection (prophylaxie) contre le développement d'anticorps nuisibles chez les femmes dont le sang est Rh négatif et qui sont exposées à du sang Rh positif. Cette exposition peut survenir chez les femmes dont le sang est Rh négatif dans les cas suivants :
 - Après avoir reçu une transfusion de sang Rh positif
 - Pendant la grossesse ou après l'accouchement quand le sang du bébé est Rh positif ou de type inconnu
- Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI):
 - Chez les enfants avec PTI chronique ou aigu
 - Chez les adultes avec PTI chronique
 - Chez les enfants et adultes avec PTI secondaire à une infection par le VIH

Les effets de ce médicament :

Protection (prophylaxie) contre le développement d'anticorps nuisibles chez les femmes dont le sang est Rh négatif et qui sont exposées à du sang Rh positif.

Les femmes enceintes ont souvent un groupe sanguin différent de celui de leur fœtus. Ce phénomène est normal et habituellement non problématique. Néanmoins, dans certains cas, la différence entre les groupes sanguins est plus significative, marquée par la présence ou par l'absence d'une protéine particulière sur l'enveloppe des globules rouges. Si vous avez cette protéine, vous êtes « Rh positive ». Si vous n'avez pas cette protéine, vous êtes « Rh négative ».

Pendant la grossesse, il arrive parfois qu'une petite quantité de sang du bébé traverse la barrière placentaire et entre dans le flux sanguin de la mère. Cela se produit aussi parfois à l'occasion d'une fausse couche, d'un avortement ou d'une amniocentèse. Si le transfert de sang se produit entre un fœtus Rh positif et une mère Rh négative, le système immunitaire de la maman considère le sang du bébé comme étranger et produit en retour des anticorps qui détruisent les cellules sanguines du bébé. À la première

grossesse, la plupart de ces anticorps restent dans le sang de la mère et le bébé n'est habituellement pas significativement touché par ce phénomène. Au cours des grossesses subséquentes toutefois, cette situation peut s'avérer problématique si le bébé est Rh positif et si un autre transfert de sang se produit à travers le placenta. Le système immunitaire de la mère possède une bonne mémoire. Il peut produire rapidement les mêmes anticorps de nouveau et ils peuvent re-traverser le placenta en grand nombre vers le nouveau bébé et détruire son sang avant sa naissance, entraînant de nombreuses complications graves.

WinRho^{MD} SDF est une injection d'anticorps administrée à chaque grossesse lorsque la mère est connue d'être Rh négative. Ce médicament agit dans votre sang pour détruire toute cellule sanguine circulante provenant de votre bébé avant que votre système immunitaire a la chance de produire ses propres anticorps. Votre bébé n'est pas affecté par cette injection.

Des injections peuvent être administrées en cas d'avortement, de fausse couche ou d'une amniocentèse. Après l'injection de WinRho^{MD} SDF, le système immunitaire de la mère ne produit plus d'anticorps attaquant les globules rouges du sang Rh positif du bébé, de sorte que la mère et le bébé sont protégés.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun

Le purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI) est un trouble de saignement attribuable à un taux anormalement bas de plaquettes. Les plaquettes circulant dans le sang servent à la coagulation adéquate du sang. Quand le sang ne coagule pas correctement, il y a facilement une tendance aux ecchymoses et saignements. Le PTI est un trouble du système immunitaire. En temps normal, l'organisme fabrique des anticorps qui recouvrent les micro-organismes responsables des maladies, contribuant ainsi à leur élimination dans la rate. Ce processus aide le système immunitaire à combattre les infections. Lorsqu'une personne est atteinte de PTI, l'organisme produit faussement des anticorps qui attaquent ses propres plaquettes. Lorsque ces anticorps recouvrent les plaquettes, ces dernières sont rapidement et prématurément détruites dans la rate. Cette maladie peut affecter les adultes et les enfants; peut survenir sans signe précurseur ni raison apparente, ou elle peut apparaître suite à une maladie ou une infection. Rien n'indique que le PTI soit d'origine héréditaire ni qu'il soit associé à un mode de vie particulier ou à un régime alimentaire. Il n'est pas non plus transmissible comme la grippe.

WinRho^{MD} SDF contient des anticorps qui se lient spécifiquement aux globules rouges Rh positifs. Lorsqu'il est administré à une personne Rh positive, on pense que WinRho^{MD} SDF recouvre les globules rouges Rh positifs, provoquant leur destruction dans la rate et empêchant ainsi la destruction des plaquettes. Cela se traduit par une augmentation du taux de plaquettes circulant dans le sang et par le soulagement des symptômes du PTI.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- WinRho^{MD} SDF ne doit pas être utilisé si vous êtes hypersensibles (allergiques) aux immunoglobulines humaines ou à tout autre ingrédient contenu dans ce produit.
- WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré pour la prévention Rh si votre type sanguin est Rh positif ou s'il est Rh négatif et que vous avez déjà eu une immunisation Rh.

- WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré pour traiter le PTI si votre type sanguin est Rh négatif ou s'il est Rh positif et que l'on vous a retiré la rate à l'occasion d'une intervention chirurgicale.
- WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré pour traiter le PTI si vous avez la leucémie, un lymphome ou une infection virale active par, entre autres, le virus Epstein-Barr ou de l'hépatite C.
- WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré pour traiter le PTI si votre état de santé provoque la destruction des érythrocytes (par exemple anémie hémolytique).
- WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré si vous avez un déficit en IgA.

L'ingrédient médicamenteux est :

Une immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine)

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Forme lyophilisée (séchée à froid)

Protéine du plasma humain

Chlorure de sodium

Glycine

Polysorbate 80

Forme liquide

Protéine du plasma humain

Maltose

Polysorbate 80

WinRho^{MD} SDF peut contenir des traces de tri-n-butylphosphate et de Triton X-100^{MD}.

Les formes posologiques sont :

Forme lyophilisée : 600 UI (120 µg), 1 500 UI (300 µg),
5 000 UI (1000 µg)

Forme liquide : 600 UI (120 µg), 1 500 UI (300 µg),
2 500 UI (500 µg), 5 000 UI (1 000 µg),
15 000 UI (3 000 µg)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- WinRho^{MD} SDF est fabriqué à partir de plasma humain pouvant contenir des agents responsables de maladies virales. Le risque de transmission d'une maladie par ce produit a été réduit en dépistant les donneurs de plasma, en vérifiant la présence de certains virus et en utilisant des procédés de fabrication qui inactivent et éliminent certains virus. Cependant, il est toujours possible que les produits à base de plasma peuvent transmettre une maladie.
- Dans de rares occasions, WinRho^{MD} SDF peut induire une hémolyse intravasculaire ou ses complications.

Avant que l'on vous administre ce produit, demandez à votre médecin de vous informer de ses risques et bienfaits.

- La forme liquide de WinRho^{MD} SDF contient du maltose. Cette substance contenue dans des produits similaires a révélé des taux de glycémie faussement élevés quand mesurée avec certains types de systèmes de mesure de la glycémie.
- Les réactions allergiques ou anaphylactiques sont rares. Elles peuvent se manifester chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux produits sanguins ou montrant une carence en protéines sanguines IgA.

Consultez votre médecin ou pharmacien AVANT d'utiliser WinRho^{MD} SDF si :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un produit sanguin.
- Vous avez une carence diagnostiquée en IgA.
- Vous avez récemment reçu n'importe quel vaccin.
- Vous êtes allergique à WinRho^{MD} SDF, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant.
- Vous prenez actuellement un autre médicament, avec ou sans ordonnance, ou une herbe médicinale.
- Vous avez plus de 65 ans et un autre problème de santé touchant, par exemple, votre cœur, vos poumons, votre foie ou vos reins.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

On n'a pas établi quels médicaments pouvaient interagir avec WinRho^{MD} SDF.

Les immunoglobulines telles que WinRho^{MD} SDF peuvent nuire à l'efficacité de certains vaccins à virus vivant tels que ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Veuillez aviser votre médecin si vous avez récemment reçu un vaccin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Protection contre le développement d'anticorps nuisibles chez les femmes dont le sang est Rh négatif et qui sont exposées à du sang Rh positif.

Grossesse et autres états obstétricaux :

Une dose de 1 500 UI (300 µg) de WinRho^{MD} SDF est administrée à la 28^e semaine de la grossesse. Une dose de 600 UI (120 µg) de WinRho^{MD} SDF est administrée après l'accouchement quand le bébé est Rh positif.

Une dose de 600 UI (120 µg) de WinRho^{MD} SDF est administrée à la suite d'un avortement thérapeutique, d'une amniocentèse (après 34 semaines de gestation) ou après toute autre manipulation en fin de grossesse (après 34 semaines de gestation).

Une dose de 1 500 UI (300 µg) de WinRho^{MD} SDF est administrée à la suite d'une amniocentèse effectuée avant 34 semaines de gestation ou après le prélèvement des villosités

choriales. Ce traitement doit être répété toutes les douze semaines pendant la grossesse. En cas de menace d'avortement, WinRho^{MD} SDF est administré dès que possible.

Transfusion

En cas d'exposition à du sang Rh positif, WinRho^{MD} SDF est administré à raison de 45 UI (9 µg) par millilitre de sang. En cas d'exposition à des globules rouges Rh positifs, WinRho^{MD} SDF est administré à raison de 90 UI (18 µg) par millilitre de globules.

Traitement du PTI

La dose initiale de WinRho^{MD} SDF administrée équivaut à 250 UI/kg (50 µg/kg). Si un traitement supplémentaire s'avère nécessaire pour augmenter votre nombre de plaquettes, une dose de 125 à 300 UI/kg (25 to 60 µg/kg) est administrée.

Surdose :

On a signalé que dans le traitement du PTI, des surdoses de WinRho^{MD} SDF ont provoqué une augmentation des frissons, de la fièvre et des céphalées chez les patients ainsi qu'une diminution du taux d'érythrocytes (en raison d'une hémolyse avec décoloration de l'urine). L'un de ces cas a résulté en un décès. Les patients doivent s'informer auprès de leur médecin au sujet de la dose de WinRho^{MD} SDF qu'ils recevront et signaler tout effet secondaire ressenti sans délai.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Si l'on vous a diagnostiqué une carence en IgA, le risque de réaction allergique à WinRho^{MD} SDF est plus grand. Bien qu'il y ait seulement une chance rare que vous pouvez rencontrer une soudaine, réaction allergique grave après avoir reçu WinRho^{MD} SDF, vous devriez être au courant des symptômes d'une réaction allergique. Ce sont :

- l'urticaire,
- les éruptions cutanées,
- la gêne respiratoire,
- la respiration sifflante,
- l'essoufflement,
- les étourdissements ou vertiges lorsque vous vous levez (cela pourrait signifier une baisse de la pression artérielle).

Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces symptômes, **communiquez avec votre médecin immédiatement.**

Protection contre le développement d'anticorps nuisibles chez les femmes dont le sang est Rh négatif et qui sont exposées à du sang Rh positif

Les réactions à WinRho^{MD} SDF sont rares chez les personnes dont le sang est Rh négatif. Une sensation d'inconfort, un léger gonflement au point d'injection et légère hausse de la température ont été signalés dans un petit nombre de cas.

Traitement du PTI

La plupart des patients recevant WinRho^{MD} SDF n'éprouvent aucun effet indésirable associé à ce produit. Parmi les quelques rares effets secondaires les plus souvent signalés, citons les céphalées, les frissons et la fièvre. De rares effets secondaires tels que les vomissements, la nausée, l'hypotension artérielle, l'augmentation du rythme cardiaque, les douleurs articulaires, l'anémie (baisse du nombre de globules rouges), l'hémolyse intravasculaire (destruction des globules rouges), la dorsalgie, les frissons, l'hémogloburinie (la coloration brunâtre de l'urine) et l'insuffisance rénale aiguë peuvent se produire. Si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes suivants après avoir reçu WinRho^{MD} SDF, **communiquez avec votre médecin immédiatement :**

- dorsalgie,
- décoloration ou coloration de l'urine,
- baisse du volume de l'urine,
- jaunisse,
- œdème,
- essoufflement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consulter votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement s'ils sont graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Sensation d'inconfort ou gonflement au site d'injection, hausse de la température	✓		
Peu fréquent	Réaction allergique Dorsalgie, décoloration ou coloration de l'urine, diminution du volume de l'urine, jaunisse, œdème, essoufflement		✓ ✓	✓ ✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de WinRho^{MD} SDF, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez WinRho^{MD} SDF au réfrigérateur.

Ne congelez pas ce produit.

Ne l'utilisez pas après sa date de péremption.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : 866-234-2345

Télécopieur sans frais : 866-678-6789

Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier courant:

Centre national des EI

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Direction des produits de santé commercialisés

Tunney's Pasture, AL 0701C

Ottawa (ON) K1A 0K9

Remarque : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.cangene.com

ou en communiquant avec le service de la pharmacovigilance de la société Cangene Corporation au 1-800-768-2304 (téléphone) ou 1-800-768-2281 (télécopieur).

Ce document a été préparé par la société Cangene Corporation

Dernière révision : 11 décembre 2009