

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 (1 000 µg)

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)

Deuxième norme internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relative à
l'immunoglobuline anti-D (humaine)

Agent passif d'immunisation

Aptevo BioTherapeutics LLC,

Berwyn PA, 19312, USA

Distributeur (au Canada): Cangene Corp.,

une filiale de Emergent BioSolutions Inc.

Winnipeg, MB, R3T 5Y3

Numéro de contrôle de la présentation : 194264

Date d'approbation : 20 mai 2016

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU 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
RÉACTIONS 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 SCIENTIFIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	46

WinRho^{MD} SDF

Immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) injectable

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU 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 (1 000 µg)	Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.
	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)	

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^{1,2,3}.

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^{MD} 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^{4,5,6}. 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.

Cependant, en dépit de telles mesures, ces produits présentent un risque potentiel de transmission de maladies. Il y a aussi la possibilité que des agents infectieux inconnus soient présents dans ce genre de produits.

Le potentiel du produit est exprimé en unités internationales (UI) en fonction de 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) (D-positif).

La formulation finale du produit lyophilisé est stabilisée à l'aide de 0,04 M de chlorure sodique, 0,1 M 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. WinRho^{MD} SDF ne contient pas de mercure. WinRho^{MD} SDF ne contient 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) était traditionnellement appelée une dose de « 300 µg ». La puissance et les recommandations de dosage sont maintenant exprimées en UI, en fonction de 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 états obstétricaux

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh_o (D) (humaine), est recommandé pour la prévention de l'immunisation Rh des femmes Rh_o (D) négatives qui n'ont pas été préalablement sensibilisées au facteur Rh_o (D). WinRho^{MD} SDF est recommandé pour la prévention de l'immunisation des femmes Rh_o (D) négatives qui sont à risque de développer des anticorps Rh. L'immunoglobuline Rh_o (D) (humaine) empêche le développement d'anticorps Rh chez la mère Rh_o (D) négative non sensibilisée auparavant qui porte un fœtus Rh_o (D) positif; ce produit prévient donc l'apparition d'une maladie hémolytique chez le fœtus ou chez le nouveau-né.

L'administration de WinRho^{MD} SDF aux femmes qui satisfont aux conditions figurant ci-dessus doit être faite vers la 28^e semaine de la gestation lorsque 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 sanguin 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 de grossesse ectopique, un traumatisme abdominal ou une hémorragie transplacentaire, sauf si le type sanguin du fœtus ou du père est confirmé Rh_o (D) négatif. Le produit doit être administré le plus tôt possible en cas d'hémorragie maternelle provoquée par un risque d'avortement spontané.

Transfusion

WinRho^{MD} SDF est recommandé pour la prévention de l'allo-immunisation chez les fillettes et les femmes adultes Rh_o (D) négatives en âge de procréation transfusées avec des globules rouges Rh_o (D) positifs ou des dérivés sanguins avec des globules rouges Rh_o (D) positifs. 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 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 une période variant de plusieurs jours à plusieurs semaines. Chez les personnes atteintes d'un PTI chronique, on recommande un traitement d'entretien à l'aide d'une posologie individuelle.

On recommande WinRho^{MD} SDF lorsque la situation clinique exige l'augmentation du taux des plaquettes pour prévenir l'hémorragie excessive chez les personnes non splénectomisées Rh₀ (D) positives, notamment 1) les enfants atteints de PTI chronique ou aigu, 2) les adultes atteints de PTI chronique, ou 3) les enfants et les adultes atteints de PTI secondaire à une infection par le VIH. 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, la différence des réponses au traitement chez ces personnes, comparativement à des sujets plus jeunes, ne peut pas être déterminée. La dose à administrer à un patient âgé pour traiter un PTI doit être déterminée avec soin, en tenant compte de la fréquence accrue du ralentissement des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de l'existence de maladies concomitantes ou de l'administration d'autres traitements médicamenteux associés au vieillissement. Il faut 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 dans le traitement du PTI chronique ou aigu et du PTI secondaire à une infection par le VIH chez l'enfant. La dose recommandée pour les enfants atteints de PTI est identique à celle administrée aux adultes^{7,8} (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

Prophylaxie de l'immunisation Rh

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

- les personnes Rh₀ (D) positives;
- particulièrement les femmes Rh₀ (D) négatives qui sont immunisées contre le facteur Rh, après confirmation par les tests de dépistage standard des anticorps Rh;
- les personnes qui ont des antécédents de réaction anaphylactique ou de toute autre réaction systémique grave aux immunoglobulines humaines;
- les personnes qui ont un déficit en IgA;
- les personnes qui sont hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

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

- les personnes qui sont Rh_o (D) négatives;
- les personnes qui ont été splénectomisées;
- les personnes atteintes d'un PTI secondaire à un problème de santé comme la leucémie, un lymphome ou une infection virale active causée par le virus d'Epstein-Barr ou de l'hépatite C;
- les personnes âgées qui présentent un état de co-morbidité cardiaque, rénale ou hépatique prédisposant à une réaction hémolytique aiguë;
- les personnes chez qui on a diagnostiqué une anémie hémolytique autoimmune (syndrome d'Evans), un lupus érythémateux disséminé ou un syndrome d'anticorps anti phospholipidiques;
- les personnes qui ont des antécédents de réaction anaphylactique ou de toute autre réaction systémique grave aux immunoglobulines humaines;
- les personnes qui ont un déficit en IgA;
- les personnes qui sont hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du contenant. Pour obtenir la 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 un lymphome ou une infection virale active causée par le virus de l'hépatite C, le virus d'Epstein-Barr et le VIH. Certains de ces cas ont eu des conséquences fatales. L'anémie hémolytique compromettante sur le plan clinique peut précipiter le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), et l'hémoglobinurie ou l'hémoglobinémie peut précipiter l'insuffisance rénale ou la coagulation intravasculaire disséminée chez les patients prédisposés. Les patients âgés (> 65 ans) qui présentent des co-morbidités cardiaques, rénales ou hépatiques sous-jacentes ont un risque plus élevé de développer des complications rénales, hépatiques ou cardiovasculaires graves s'ils sont atteints du VIH (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** : Populations particulières, gériatrie). Les médecins sont avisés qu'un traitement différent doit être administré lorsqu'un patient montre des signes évidents d'hémolyse (réticulocytose supérieure à 3 %) ou qu'il est exposé à un risque élevé d'hémolyse (test de Coombs direct positif non attribué à l'administration préalable d'immunoglobuline). Les médecins doivent renseigner les patients qui reçoivent WinRho^{MD} SDF pour traiter le PTI sur les risques et les bienfaits et les informer des signes et des symptômes éventuels.

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

La formule 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 lorsque certains types de tests de glycémie sanguine sont utilisés (voir **Surveillance et essais de laboratoire** ci-dessous).

Généralités

La dose de WinRho^{MD} SDF à administrer doit être calculée avec soin. La confusion occasionnée par les unités internationales (UI) et les microgrammes (µg) du produit ou entre le poids du patient en livres (lb) et en kilogrammes (kg) peut avoir pour conséquence un surdosage susceptible d'induire une réaction hémolytique grave (voir **SURDOSAGE**) ou 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 ces 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 ou en éliminant certains virus. Le procédé de fabrication inclut un filtre Planova^{MD} 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 inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique en la détruisant d'une manière irréversible^{4,5,6}. 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. Cependant, en dépit de telles 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 y a aussi la possibilité que des agents infectieux inconnus soient présents dans ce genre de produits. Les personnes recevant une perfusion de produits dérivés de sang ou de plasma humain peuvent montrer des signes ou éprouver des symptômes d'infections virales. Tout soupçon concernant la transmission d'une infection par ce produit doit être signalé par le médecin ou le fournisseur de soins de santé à la société Aptevo BioTherapeutics au 1 844 859-6675.

Prophylaxie de l'immunisation Rh

Après l'administration de WinRho^{MD} SDF pour la prophylaxie de l'immunisation Rh, les patients doivent être sous observation pendant **au moins vingt minutes** pour déceler l'apparition d'effets indésirables potentiels. Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la 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. Lorsque le résultat du test pour l'antigène D^u est positif, le dépistage d'une hémorragie fœto-maternelle massive doit être fait chez la personne et la dose de WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine), doit être modifiée en conséquence.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

Après l'administration de WinRho^{MD} SDF (intraveineux) pour le traitement d'un PTI, les patients doivent être gardés sous observation **durant au moins huit heures** pour surveiller l'apparition de réactions indésirables potentielles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Hématologique**). Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans l'utilisation d'agents d'immunisation passifs et auprès des patients qui ont reçu un diagnostic de 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 puisque 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 puisque son efficacité chez ce type de patients n'a pas été démontrée.

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

Cardiovasculaire

De rares troubles thrombotiques ont été signalés en ce qui concerne l'administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines (Ig IV)^{9,10,11}. On inclut parmi les individus à risque ceux qui ont des antécédents d'athérosclérose ou de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, un âge avancé, des irrégularités du débit cardiaque, des problèmes d'hypercoagulation, des périodes d'immobilité prolongées 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 liées à une hémolyse chez les patients à risque. Il faut administrer avec prudence WinRho^{MD} SDF aux patients obèses ou qui présentent un risque préexistant de problème thromboembolique (comme les patients de plus de 65 ans qui souffrent d'hypertension, de diabète sucré ou qui présentent des antécédents de maladies vasculaires, incluant les troubles ischémiques ou les épisodes thrombotiques, les patients avec des troubles thrombophiliques acquis ou héréditaires, les patients immobilisés durant de longues périodes et les 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 qui a pour résultat 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^{12,13,14}. 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.

Chez les patients traités pour le PTI, il y a eu des rapports post-commercialisation des signes et des symptômes correspondant à une hémolyse intravasculaire¹⁵, dont des lombalgies, des tremblements, des frissons, de la fièvre et une décoloration de l'urine qui sont apparus, 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^{7,8,16-18,19}. 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 après l'administration de WinRho^{MD} SDF^{15,20}. 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 fatales²⁰. 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 qui survient moins d'une fois sur dix mille²¹. Il n'a pas été possible d'établir nettement, 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 au développement d'une hémolyse intravasculaire et à l'apparition de complications (voir **ADVERSE REACTIONS 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 par le virus de l'hépatite C, le virus Epstein-Barr ou le VIH. L'issue de certains de ces cas a été fatale.

Une anémie hémolytique compromettante sur le plan clinique peut 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 (plus de 65 ans) ayant un état de co-morbidité ont un risque plus élevé de souffrir des séquelles d'une réaction hémolytique grave (voir **Populations particulières : Gériatrie**). Les médecins sont avisés qu'un traitement différent doit être administré lorsqu'un patient montre des signes évidents d'hémolyse (réticulocytose supérieure à 3 %) ou qu'il est exposé à un risque élevé d'hémolyse (test de Coombs direct positif non attribué à l'administration préalable d'immunoglobuline).

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

- 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 informer les patients admissibles à recevoir WinRho^{MD} SDF pour traiter le PTI des risques et des bienfaits associés à l'administration de WinRho^{MD} SDF. 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 atteints de PTI qui reçoivent WinRho^{MD} SDF doivent être placés sous étroite observation en milieu hospitalier durant au moins huit heures après l'administration du produit. Une analyse d'urine 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. Il faut 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 de symptômes d'hémolyse intravasculaire dans les huit heures suivantes ne signifie pas qu'une hémolyse intravasculaire ne surviendra pas. Si des signes ou des symptômes se manifestent ou sont soupçonnés après l'administration de WinRho^{MD} SDF, il faut faire subir au patient des épreuves de laboratoire, incluant l'analyse de l'hémoglobine plasmatique, de l'haptoglobine, de la LDH et de la bilirubine plasmatique (directe et indirecte).

Il faut 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 en ce qui concerne la décoloration de l'urine. **Il faut aussi 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 qu'il faut **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 repose sur 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. 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. Chez les patients dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL, il faut choisir un traitement différent à cause du risque d'augmentation de la gravité de l'anémie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Traitement du PTI).

Rénale

On a signalé un lien 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^{22,23}. 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'incidents²⁴. **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 nephrotoxiques concomitantes ou qui sont âgés de plus de 65 ans.

Respiratoire

Il y a eu de rares rapports d'œdème pulmonaire non cardiogénique (syndrome respiratoire aigu post transfusionnel) chez les patients à qui des Ig IV ont été administrés²⁵. 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 il se manifeste habituellement entre une et six heures après la transfusion. Les patients qui présentent 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 à la suite de l'administration de WinRho^{MD} SDF n'est pas exclue. Il faut être vigilant dans le cas de patients qui ont des problèmes respiratoires préexistants.

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

Sensibilité

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

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 soupeser les bienfaits potentiels du traitement par WinRho^{MD} SDF et les réactions possibles d'hypersensibilité. Les patients déficients en IgA sont susceptibles de développer des anticorps anti-IgA et des réactions anaphylactiques à la suite de l'administration de composants sanguins contenant des IgA; Burks et al (1986) ont signalé qu'une quantité aussi infime que 15 µg IgA/mL de dérivés sanguins pouvait induire une réaction anaphylactique chez les personnes ayant une carence en IgA²⁶. Les personnes chez qui on a observé une réaction anaphylactique ou systémique grave aux globulines humaines ne devraient pas recevoir WinRho^{MD} SDF, ni aucune 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}. L'utilisation clinique de WinRho^{MD} dans la prophylaxie de l'immunisation Rh chez les femmes enceintes n'a pas nuit au fœtus²⁷. WinRho^{MD} SDF n'est pas indiqué dans le traitement du PTI pendant la grossesse. WinRho^{MD} SDF ne devrait être administré aux femmes enceintes que si le besoin est manifeste, et seulement après en avoir évalué les risques 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} 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 semblable à celui des adultes.

Gériatrie (> 65 ans) : Les rapports d'essais cliniques suggèrent que les patients âgés (plus de 65 ans) présentant un état de co-morbidité tel qu'une décompensation cardiorespiratoire, une défaillance hépatique ou une défaillance ou une insuffisance rénale peuvent être à plus grand risque de souffrir de séquelles si une réaction hémolytique aiguë comme une hémolyse intravasculaire se produit. 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 (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. Il faut 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 contient 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 la formule liquide de WinRho^{MD} SDF.

Les renseignements sur les tests de glycémie, y compris les bandelettes tests, doivent être attentivement examinés pour savoir si le système convient avec l'usage des produits parentéraux contenant du maltose. En cas de doute, communiquez avec 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-Rh_o) 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.

Prophylaxie de l'immunisation Rh

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

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

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 plaquettaire), 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.

RÉACTIONS 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, occasionnant quelquefois le décès (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Outre les réactions indésirables décrites ci-dessus, les réactions suivantes ont été signalées rarement dans les essais cliniques ou pendant la surveillance après la mise en marché du produit chez des patients traités pour le PTI et 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 personnes hypersensibles aux dérivés sanguins. Une réaction immédiate (anaphylactique) est caractérisée par un collapsus, une tachycardie, une respiration superficielle, de la pâleur, une cyanose, un œdème ou un urticaire généralisé.

Prophylaxie de l'immunisation Rh

Les réactions à l'immunoglobuline (humaine) Rh₀ sont rares chez les personnes Rh₀ négatives. 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 purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (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, notamment une diminution de l'hémoglobine, sont prévisibles.

Réactions indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions 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 réactions 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.

Prophylaxie de l'immunisation Rh

L'innocuité de WinRho^{MD} 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 inconnu²⁸⁻³⁰. 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 a augmenté 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 purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

L'innocuité de WinRho^{MD} a été évaluée par des essais cliniques (n = 161) menés chez des enfants et des adultes atteints d'un PTI aigu ou chronique et chez des adultes et enfants atteints d'un PTI secondaire à une infection par le VIH^{7,8,16-18}. Au total, 91 patients (57 %) ont rapporté 417 réactions indésirables. Les plus courantes étaient les céphalées (14 % des patients), la fièvre (11 % des patients) et l'asthénie (11 % des patients). Au total, 46 patients (29 %) ont signalé 117 réactions indésirables. Les céphalées, les frissons et la fièvre figurent parmi les réactions indésirables les plus souvent rapportées (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 une réaction indésirable jugée associée à la substance d'essai. Les réactions indésirables les plus courantes étaient la céphalée (19 perfusions, 2 %), les frissons (14 perfusions, < 2 %), et la fièvre (9 perfusions, 1 %). Ce sont toutes des réactions indésirables prévisibles associées à la perfusion d'immunoglobulines.

Tableau 1 Réactions indésirables au médicament ayant une incidence $\geq 5\%$

Systèmes et appareils de l'organisme	Réaction indésirable	Tous les essais	Enfants	Adultes
		Nombre de patients (%)		
Tous les systèmes et appareils de l'organisme	Ensemble	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)

Réactions indésirables au médicament déterminées au cours des essais cliniques, peu courantes (< 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 hypochrome;

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 réactions indésirables les plus souvent signalées parmi le groupe recevant WinRho^{MD} étaient les frissons, la fièvre et les céphalées (Tableau 2), réactions similaires à celles signalées à l'issue de tous les essais sur le PTI (Tableau 1). Les réactions indésirables les plus souvent signalées après l'administration intraveineuse d'immunoglobulines à forte ou à faible dose étaient les céphalées et les vomissements. Celle signalée à la suite de l'administration de prednisone était une augmentation de l'appétit.

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

Systèmes et appareils de l'organisme Terminologie favorisée	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 et appareils de l'organisme	21 (60 %)	14 (41 %)	15 (39 %)	10 (26 %)
<u>Organisme dans son ensemble</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
Labilité émotionnelle	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>Appareil et annexes cutanés</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 F_c, l'effet d'épargne des plaquettes par le biais d'anticorps anti globules rouges), il est prévu que l'administration de WinRho^{MD} SDF à des patients Rh_o (D) positifs induira une hémolyse extravasculaire dans une certaine mesure. 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 sur le PTI. À l'occasion d'un essai clinique mené chez des sujets normaux Rh_o (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 dose¹⁹.

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 ou une hémoglobinurie ont été signalés entre quelques minutes et quelques jours après l'administration de WinRho^{MD} SDF.

Réactions indésirables déterminées à la suite de la surveillance après commercialisation

En plus des 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. Étant donné 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, signalées²¹.

L'évaluation et l'interprétation de ces manifestations consécutives à la mise en marché prêtent 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^{MD} 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 1993 et mars 2010, au total 187 cas graves d'hémolyse intravasculaire présumée et confirmée ont été signalés. Parmi les 187 cas graves, 54 d'entre eux étaient jugés être des cas d'hémolyse intravasculaire confirmée (présentant des signes d'hémoglobinurie ou d'hémoglobémie), 60 étaient des cas d'hémolyse intravasculaire probable et 56 étaient des cas possibles d'hémolyse intravasculaire. Les autres cas rapportés concernaient des cas improbables d'hémolyse intravasculaire (n = 11) ou ne fournissaient pas de renseignements cliniques additionnels (n = 6). Parmi les 54 cas graves confirmés d'hémolyse intravasculaire rapportés, 23 étaient liés à une apparition soudaine ou à une exacerbation de l'insuffisance rénale, 11 cas étaient liés à une coagulation intravasculaire disséminée, 13 cas étaient liés aux événements cardiovasculaires, et 6 cas étaient liés au syndrome de détresse respiratoire. L'issue a été fatale dans 17 cas parmi les 54 cas graves d'hémolyse intravasculaire rapportés. Environ 76 % des patients qui sont décédés étaient âgés de plus de 65 ans et pour 16 cas sur 17 où il y a eu décès (94 %), les patients avaient des antécédents de maladies graves co-morbides sous-jacentes qui sont considérées avoir soit induit ou exacerbé les états pathologiques qui ont mené à la mort.

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

300 UI/kg de WinRho^{MD} SDF. Chez les patients âgés (> 65 ans) ayant des prédispositions, la fréquence de l'hémolyse intravasculaire, de ses complications et de la gravité des complications qui en découlent, y compris le décès, est beaucoup plus élevée que chez les patients âgés de moins de 65 ans.

La liste des réactions indésirables signalées chez tous les patients traités pour la prophylaxie de l'immunisation Rh ou un PTI figure ci-dessous dans le Tableau 3 et le Tableau 4, respectivement.

Tableau 3 Réactions adverses signalées après la commercialisation chez les patients traités pour la prophylaxie de l'immunisation Rh

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au point d'injection*
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
	Réaction anaphylactique
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Prurit
	Éruption cutanée

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

Tableau 4 Réactions adverses signalées après la commercialisation chez les patients traités pour le purpura thrombocytopénique auto-immun

Classement par système ou appareil selon MedDRA	Terminologie favorisée par MedDRA
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse intravasculaire
	Coagulation intravasculaire disséminée
	Hémolyse
	Anémie hémolytique
	Hémoglobinémie
Affections cardiaques*	Arrêt cardiaque
	Insuffisance cardiaque
	Infarctus du myocarde
	Tachycardie
Affections gastro-intestinales	Nausée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique
	Fatigue
	Œdème
Affections hépatobiliaires	Jaunisse
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
	Réaction anaphylactique
Investigations	Diminution de l'hémoglobine
	Augmentation de la déshydrogénase sanguine
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie
	Spasme musculaire
	Douleur aux extrémités

Classement par système ou appareil selon MedDRA	Terminologie favorisée par MedDRA
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale
	Atteinte de la fonction rénale
	Anurie
	Chromaturie
	Hémoglobinurie
	Hématurie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Syndrome de la détresse respiratoire aiguë
	Lésion aiguë du poumon liée à la transfusion
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose
	Prurit
Affections 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 contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle³¹⁻³³ **Interactions médicament-médicament** (Tableau 5). L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée d'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 à 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 5 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Immunoglobuline Rho (D) (humaine)	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivant atténué (p. ex. rougeole, rubéole, oreillons et varicelle)	T	L'immunoglobuline peut affecter l'efficacité du vaccin	Si l'administration de WinRho ^{MD} SDF survient moins de 14 jours après l'administration du vaccin, il faut envisager de vacciner le patient de 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 du produit avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions du médicament avec 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

Puisque 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. Étant donné 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). Une utilisation inappropriée de l'unité de dosage de WinRho^{MD} SDF ou de la détermination du poids du patient entraînera des situations de dose excessive ou insuffisante.

Posologie recommandée et modification posologique

Prophylaxie de l'immunisation Rh

Grossesse et autres états obstétricaux

WinRho^{MD} SDF doit être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Le Tableau 6 fournit les directives de dosage en fonction de l'état sous traitement.

Tableau 6 Indications obstétriques et dose recommandée

Indication		Dose (IV ou IM)
<i>Grossesse:</i>		
Prophylaxie de routine avant l'accouchement	28-30 semaines de gestation*	1 500 UI (300 µg)
Prophylaxie postpartum (seulement si le nouveau-né est Rh _o (D) positif)	Dans les 72 heures de la naissance d'un bébé Rh (D) positif**	600 UI (120 µg)
<i>États obstétricaux:</i>		
Complications obstétriques (p. ex. fausse couche, avortement, risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, hémorragie transplacentaire causée par une hémorragie antepartum)	Dans les 72 heures de la complication	1 500 UI (300 µg) ³⁴
Procédures invasives durant la grossesse (p. ex., amniocentèse, biopsie chorionique) [†] ou manipulation (p. ex., version par manœuvres externes, traumatisme abdominal)	Dans les 72 heures de la procédure	1 500 UI (300 µg)

UI, unités internationales; µg, microgrammes

*Si WinRho^{MD} SDF est administré tôt durant la grossesse, il est recommandé que WinRho^{MD} SDF soit administré à intervalles de 12 semaines afin de maintenir des niveaux adéquats d'immunoglobulines anti-Rh acquises passivement.

** Dans l'éventualité où le facteur Rh du bébé est inconnu au bout de 72 heures, WinRho^{MD} SDF doit être administré à la mère 72 heures après l'accouchement. Si plus de 72 heures se sont écoulées, il ne faut pas suspendre l'administration de WinRho^{MD} SDF mais il faut l'administrer dès que possible et ce, jusqu'à 28 jours après l'accouchement.

†Dans les cas d'amniocentèse et de throphoblaste, répétez toutes les 12 semaines durant la grossesse.

Transfusion

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

Tableau 7 Transfusions et doses recommandées

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

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

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

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

Traitement du purpura thrombocytopenique auto-immun (PTI)

Pour tous les patients atteints de PTI, on recommande de déterminer le groupe sanguin, de faire le comptage des réticulocytes, d'effectuer un test de Coombs direct et une analyse des urines sur bandelette avant de décider de leur administrer WinRho^{MD} SDF. Lorsque les patients présentent des signes d'hémolyse ou sont à risque d'hémolyse, d'autres traitements DOIVENT être utilisés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

L'innocuité et l'efficacité de WinRho^{MD} SDF dans le traitement du PTI quand la dose dépasse 300 UI/kg (60 µg/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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**). La dose initiale peut également être administrée à des jours différents en deux doses fractionnées, si souhaité. Chez les patients dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL, utilisez 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 Rh₀ (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 formule liquide de WinRho^{MD} SDF n'exige aucune reconstitution.

Les produits à usage parentéral comme WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) doivent être inspectés avant l'administration afin d'y déceler la présence éventuelle de matières particulières ou d'une décoloration.

Le produit doit être à la température ambiante avant d'être dosé.

Administrez de manière aseptique dans une veine convenable à une vitesse d'injection de 1 500 UI (300 µg)/5 à 15 secondes. Si vous préférez diluer WinRho SDF avant l'administration intraveineuse, utilisez une dilution saline normale comme diluant. N'utilisez pas de solution aqueuse de dextrose (5 %) (D5W). Aucun autre diluant n'a été mis à l'essai.

Les injections intramusculaires sont faites dans le muscle deltoïde du haut du bras ou dans la partie antéro-latérale du haut de la cuisse. À cause du risque de blessure au nerf sciatique, il faut éviter d'utiliser la région fessière comme site d'injection systématique. Si la région fessière est utilisée, n'utilisez que le quadrant supérieur externe. Jetez le produit inutilisé.

Formule lyophilisée

Reconstitution :

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

1. Reconstituez peu de temps avant l'utilisation.
2. Enlevez les capuchons des flacons de diluant et de produit.
3. Essuyez la partie centrale exposée du bouchon en caoutchouc avec un désinfectant approprié.
4. Retirez le diluant à l'aide d'une seringue et d'une aiguille appropriées. Retirez 1,25 à 2,5 mL de **diluant stérile** pour une injection intraveineuse ou 1,25 mL pour une injection intramusculaire de 600 UI (120 µg) et 1 500 UI (300 µg). Retirez 8,5 mL de **diluant stérile** pour une injection intraveineuse et intramusculaire de 5 000 UI (1 000 µg) (voir Tableau 8). Jetez le solvant inutilisé.
5. Injectez 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. Humidifiez le produit lyophilisé en inclinant et en retournant doucement le flacon. **Ne le secouez pas.** Évitez la formation de mousse. Faites tourner doucement le flacon en le tenant droit jusqu'à la dissolution du produit (moins de dix minutes).

Tableau 8 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			

Volume de l'ampoule	Volume de diluant nécessaire par ampoule	Volume approximatif par mélange obtenu	Concentration nominale par mL
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

* Administrez à plusieurs sites différents

Formule liquide

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

Tableau 9 Doses et quantités de remplissage cible de la formule liquide de WinRho^{MD} SDF

Volume de l'ampoule	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. Si vous devez utiliser le contenu partiel d'autres ampoules pour obtenir la dose nécessaire, calculez celle-ci en fonction de la quantité de remplissage cible. Pour faciliter le retrait du contenu du flacon, tirez le piston de seringue d'une seringue stérile (en laissant l'aiguille et le couvercle de l'aiguille en place) pour faire pénétrer de l'air dans la seringue. Enfoncez le piston de la seringue pour injecter de l'air dans le flacon. Retournez le flacon et aspirez le contenu du flacon dans la seringue.

SURDOSAGE

Traitement du PTI et prophylaxie de l'immunisation Rh

Les signalements spontanés postérieurs à la commercialisation rendent compte d'un nombre limité d'erreurs thérapeutiques liées au calcul de dose au cours desquelles des doses plus élevées que celles recommandées de WinRho^{MD} SDF ont été administrées. Ces erreurs de calcul découlent de la confusion entre les µg et les UI (1 µg = 5 UI), de la confusion entre les kilogrammes et les livres et du calcul erroné de la dose nécessaire à la suite d'une hémorragie

foeto-maternelle importante. Parmi les réactions indésirables signalées chez les patients atteints 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 prophylaxie 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, surveillez 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

Prophylaxie 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 foeto-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^{27,35,36}.

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 déterminé.

WinRho^{MD} SDF, lorsqu'il est administré dans les 72 heures qui suivent la naissance à terme d'un bébé Rh₀ (D) positif d'une mère Rh₀ (D) négative, réduit l'incidence de l'allo-immunisation Rh de 12 – 13 % à 1 – 2 %. Le taux d'immunisation de 1 – 2 % résulte 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 postpartum, le taux d'immunisation chute à environ 0,1 %^{27,37,38}.

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

À l'occasion d'une étude clinique sur le traitement par WinRho^{MD} d'enfants souffrant d'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 maximaux 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-Rh₀ (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 réticuloendothélial¹²⁻¹⁴.

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^{30,39}. Les 15 sujets Rh_o (D) négatifs ont reçu une injection de globules rouges fœtaux Rh_o (D) positifs suivie de l'administration de WinRho^{MD}, soit par voie intramusculaire (n = 10) ou 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 intramusculaire ont fait l'objet d'une étude (WS-031)⁴⁰. Les aires sous la courbe (ASC_{0-t}) étaient similaires après l'administration de WinRho^{MD} SDF par voie intraveineuse (IV) 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 lyophilisées et liquide de WinRho^{MD} SDF ont été comparées à l'occasion de deux essais cliniques (WS-029 et WS-038)^{41,42}. L'étude WS-029 a servi à mesurer 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 de WinRho^{MD} SDF. 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 de WinRho^{MD} SDF administrées par voie intramusculaire ont aussi été évaluées (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 de WinRho^{MD} SDF 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} et entre 4 à 12 jours après son administration intramusculaire⁴³. L'administration intraveineuse et intramusculaire de 600 UI (120 µg) du produit à des

volontaires qui n'étaient pas enceintes a produit des concentrations maximales d'anticorps passifs anti-Rh_o (D) d'environ 20 ng/mL et 40 ng/mL, respectivement⁴³.

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 après 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 extravasculaires⁴⁴. 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 %^{40,45}.

Métabolisme : Les immunoglobulines et les complexes immuns sont métabolisés dans le système réticuloendothélial⁴⁴.

Excrétion : De nombreux essais sur les propriétés pharmacocinétiques de WinRho^{MD} chez des sujets normaux et en bonne santé à la suite de son administration par voie intraveineuse ou intramusculaire s'établissent à 18 à 24 ou 24 à 30 jours, respectivement. La demi-vie pourrait varier d'un patient à l'autre^{40-42,46}.

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 atteints d'un PTI^{7,17,29,47-49}. 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 congelez pas ce produit. Ne l'utilisez pas après la date de péremption.**

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit être à la température du corps ou à la température ambiante immédiatement avant d'être utilisé. Après la reconstitution de la formule lyophilisée de WinRho^{MD} SDF, le produit 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

Une 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 un bouchon de lyophilisation de 13 mm en caoutchouc et une capsule amovible de 13 mm. Un flacon de **diluant stérile** unidose apyrogène pour la reconstitution de WinRho^{MD} SDF et un encart.

Une 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 un bouchon de lyophilisation de 13 mm en caoutchouc et une capsule amovible de 13 mm. Un flacon de **diluant stérile** unidose apyrogène pour la reconstitution de WinRho^{MD} SDF et un encart.

Une 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 un bouchon de lyophilisation de 20 mm en caoutchouc et une capsule amovible de 20 mm. Un flacon de **diluant stérile** unidose apyrogène pour la reconstitution de WinRho^{MD} SDF et un encart.

Formule liquide

Contenu

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

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

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

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

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

Composition

WinRho^{MD} SDF, immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) injectable, se présente sous forme d'une 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 comprend 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.

Formule 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 SCIENTIFIQUES

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 glucides d'environ 2 à 3 %.

Caractéristiques du produit

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 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 conçues pour réduire le risque de transmission de maladies virales. Le traitement solvant-détergent au tri-n-butyl phosphate et au Triton X-100^{MD} (Triton^{MD} est une marque de commerce de la société Rohm et Haas) 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 Planova^{MD} 20N (Planova^{MD} est une marque de commerce de la société Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha) 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, qui sert de modèle pour le parvovirus B19.

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 10.

Tableau 10 Validation virale des virus modèles par les études en laboratoire

Génome	À enveloppe			Sans enveloppe			
	ARN		ADN	ARN		ADN	
Virus	VIH-1	VDBV	VPR	VHA	EMC	MMV	PVP
Famille	Rétro	Flavi	Herpès	Picorna		Parvo	
Taille (nm)	80 à 100	50 à 70	120 à 200	25 à 30	30	20 à 25	18 à 24
Chromatographie	Non évalué			2,3	NÉ	3,4	NÉ

par échange d'anions (séparation)							
Filtration 20 N (Exclusion de la taille)	≥ 4,7	≥ 3,5	≥ 5,6 ^a	NÉ	4,4	NÉ	3,5 ^b
Solvant/détergent	> 4,7	≥ 7,1	≥ 5,4	Non évalué			
Réduction totale (log₁₀)	≥ 9,4	≥ 10,6	≥ 11,0	2,3	4,4	3,4	3,5

Abréviations :

VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine-1; virus pertinent pour le virus de l'immunodéficience humaine-1 et modèle du VIH-2

VDBV : virus de la diarrhée bovine virale; virus modèle du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus du Nil occidental (VNO)

VPR : virus de la pseudorange; modèle des gros virus à ADN à enveloppe, incluant l'herpès

VHA : virus de l'hépatite A humaine; virus pertinent pour le virus de l'hépatite A humaine et modèle des petits virus sans enveloppe en général

VEM : virus encephalomyocardite; modèle du VHA et des petits virus sans enveloppe en général

MMV : parvovirus murin; modèle du parvovirus humain B19 et des petits virus sans enveloppe en général

PVP : parvovirus porcine; modèle du parvovirus humain B19 et des petits virus sans enveloppe en général

NÉ : non évalué

^a Le VPR a été retenu par le préfiltre de 0,1 µm durant la validation du virus. Puisque le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20N, on peut prétendre à une ≥réduction de 5,6.

^b Une clairance de 1,25 log supérieure à celle du préfiltre de 0,1 µm a été obtenue lors d'un des cinq cycles PVP de filtration du filtre 20N. Puisque le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20N, une valeur de 1,25 log a été ajoutée à la clairance de 2,2 log obtenue avec le filtre 20N, et la valeur de 3,5 a été utilisée pour déterminer le facteur de réduction moyen.

ESSAIS CLINIQUES

Prophylaxie de l'immunisation Rh

L'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} dans la prévention de l'immunisation Rh ont fait l'objet de trois études cliniques. L'étude WR-003⁵⁰ a constitué une étude de phase 3 et a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} chez les femmes enceintes Rh₀ (D) négatives dont le conjoint avait un type sanguin Rh₀ (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. En fonction d'un protocole prospectif, un formulaire 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 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} SDF en Irlande.

Démographie et méthodologie des études

Au total, 1 186 femmes enceintes Rh₀ (D) négatives ont reçu WinRho^{MD} dans l'étude WR-003⁵⁰. En outre, WinRho^{MD} a été administré aux mères pendant la période postpartum quand le type sanguin de l'enfant était Rh₀ (D) positif. Dans l'étude PM-010, 226 femmes enceintes Rh₀ (D) négatives ont reçu WinRho^{MD} SDF pendant la période prénatale et postpartum. Une patiente a avorté spontanément et le type sanguin Rh₀ (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 Rh₀ (D) négatives ont reçu WinRho^{MD} SD pendant la période prénatale ou postpartum.

Tableau 11 Résumé des données démographiques sur les patientes ayant participé aux essais cliniques sur la prophylaxie de l'immunisation Rh

No de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen ± écart-type (amplitude)	Sexe
WR-003	Phase 3, étude ouverte à groupe unique chez les femmes enceintes Rh _o (D) négatives	1) 600 UI (IV) à la 28e semaine de gestation + 600 UI (IV) en période postpartum	93	s.o.	Tous les sujets sont des femmes
		2) 600 UI (IV) à la 28e et la 34e semaines de gestation + 600 UI (IV) en période postpartum	131		
		3) 1 200 UI (IV) à la 28e semaine de gestation + 600 UI (IV) en période postpartum	962		
PM-010	Phase 4, étude ouverte des femmes enceintes Rh _o (D) négatives	Transfusions individuelles en période prénatale de 600 à 1 500 UI (IV ou IM) et de 600 UI (IV) en période postpartum	226	28,1 ± 5,7 ans (15 à 41)	Tous les sujets sont des femmes
PM-011	Phase 4, étude ouverte des femmes enceintes Rh _o (D) négatives	1 x 600 UI (IV)	648	29,8 ± 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 Rh_o (D) négatives par leur bébé Rho (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} dans la prévention de l'immunisation Rh.

Tableau 12 Résultats des études WR-003, PM-010 et PM-011 dans la prophylaxie de l'immunisation Rh

No de l'étude	Effets principaux	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 au moment de 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

* En fonction des données historiques ^{27,51,52}

Traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun (PTI)

L'efficacité et l'innocuité de WinRho^{MD} dans le traitement du PTI ont fait l'objet de quatre études cliniques. L'étude AITP de phase 3 a été menée sur des enfants atteints de 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 par voie intraveineuse d'une forte dose d'immunoglobuline, 2) administration par voie intraveineuse 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 atteints de 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 atteints d'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 de WinRho^{MD} SD chez des adultes atteints de 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 atteints de PTI aigu.

Tableau 13 Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur le traitement du PTI

No 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, chez des enfants atteints de PTI aigu	WinRho à raison de 250 UI/kg	38	6,8 ± 4,5 ans (0,7 à 15)	15H :23F
		Ig IV à raison de 2,0 g/kg	35	6,1 ± 3,8 ans (1 à 15)	22H :13F
		Ig IV à raison de 0,8 g/kg	34	5,9 ± 4,4 ans (1 à 16)	17H :17F

No de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (amplitude)	Sexe
		Prednisone à raison de 4,0 mg/kg/jour pendant 7 jours	39	6,3 ± 4,6 ans (0,9 à 16)	25H :14F
CITP	Étude ouverte et aléatoire de phase 3, à groupe unique, chez des enfants atteints de PTI chronique	WinRho et 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
BITP-1	Étude ouverte et aléatoire de phase 3, à groupe unique, chez des enfants atteints de PTI secondaire à une infection par le VIH	WinRho et 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 et aléatoire de phase 3, à groupe unique, chez des adultes atteints de PTI chronique	WinRho et 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 et aléatoire de phase 3, à groupe unique, chez des adultes atteints de PTI aigu	WinRho et 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 $61 \times 10^9/L$ à $892 \times 10^9/L$). 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 $20 \times 10^9/L$ ou à $50 \times 10^9/L$ 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 $20 \times 10^9/L$ ou à $50 \times 10^9/L$ 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 14 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 $50 \times 10^9/L$ (jours)	2,8	2,6	2,0	3,2
Délai nécessaire à l'obtention d'un taux de plaquettes égal ou supérieur à $20 \times 10^9/L$ (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 25 enfants Rh₀ (D) positifs non splénectomisés affligés de PTI depuis plus de six mois. Ils ont initialement reçu 250 UI/kg ($50 \mu g/kg$) d'immunoglobuline Rh₀ (D) (humaine) (125 UI/kg [$25 \mu g/kg$] les jours 1 et 2), puis des doses subséquentes de l'ordre de 125 à 275 UI/kg (25 à $55 \mu g/kg$). La réponse s'est traduite par une augmentation des plaquettes d'au moins $50 \times 10^9/L$ et par la multiplication par deux du niveau de référence. L'analyse par protocole indique 19 patients sur 24 ont eu un taux global de réponse de 79 % et un taux global maximum moyen de plaquettes de $229,4 \times 10^9/L$ (valeurs extrêmes $43,3 \times 10^9/L$ à $456 \times 10^9/L$). La durée moyenne de la réponse était de 36,5 jours (valeurs extrêmes 6 à 84).

Tableau 15 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 ($\times 10^9/L$)	241,1	225,6
Modification maximale du nombre de plaquettes par rapport au niveau de référence ($\times 10^9/L$)	206,6	192,6

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

Onze (11) enfants et 52 adultes qui n'étaient pas splénectomisés, Rh₀ (D) positifs ayant toutes les classes Walter Reed de l'infection par le VIH et le 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 16 Résultats de l'étude BITP-1 dans le traitement du PTI secondaire 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 à 30 x 10⁹/L ou qui nécessitaient un traitement ont participé à 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 21 patients sur 24 ont réagi (augmentation égale ou supérieure à 20 x 10⁹/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 x 10⁹/L (valeurs extrêmes 8,0 à 229 x 10⁹/L).

Tableau 17 Résultats de l'étude BITP-2 dans le traitement du PTI chronique chez l'adulte

Effets principaux	Première cure	Sur l'ensemble
Proportion de patients ayant manifesté une réponse	83 %	88 %
Taux maximum moyen de plaquettes (x 10 ⁹ /L)	92,6	92,3
Modification maximale du nombre de plaquettes par rapport au niveau de référence (x 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 x 10⁹/L, ou qui nécessitaient un traitement, ont participé à 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 x 10⁹/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 x 10⁹/L (valeurs extrêmes 18,0 à 240 x 10⁹/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 pharmacocinétiques des deux formules administrées par voie 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 formules lyophilisées et liquides de WinRho^{MD} SDF. 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 corrigé. 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 (étude WS-038)⁴², bien qu'un certain nombre de sujets ait été exclu 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 moyenne des concentrations maximales (C_{max}) d'anti-Rh₀ (D) pour les deux formules a été comparable, tant pour l'administration intraveineuse qu'intramusculaire, et a été atteinte 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.

Tableau 18 Paramètres pharmacocinétiques des formules liquide et lyophilisée de WinRho SDF chez les volontaires en bonne santé (administration intraveineuse)

WinRho^{MD} SDF IV Formule liquide par rapport à la formule lyophilisée À partir de données mesurées Moyenne arithmétique (+EMQ)				
Paramètre	Formule liquide	Formule lyophilisée	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _{0-∞} (ng*jour/mL)	24163 (15514)	24993 (13674)		
ASC _{0-t} (ng*jour/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 _{1/2} (jours)	44 (28)	48 (31)		

Tableau 19 Paramètres pharmacocinétiques des formules liquide et lyophilisée de WinRho SDF chez les volontaires en bonne santé (administration intramusculaire)

WinRho^{MD} SDF IM Formule liquide par rapport à la formule lyophilisée À partir de données mesurées¹ Moyenne arithmétique (+EMQ)				
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)		

WinRho ^{MD} SDF IM				
Formule liquide par rapport à la formule lyophilisée				
À partir de données mesurées ¹				
Moyenne arithmétique (+EMQ)				
Paramètre	Formule liquide	Formule lyophilisée	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
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 _½ (jours)	25,5 (10,2)	25,7 (9,0)		

¹ Les valeurs présentées ont été obtenues après l'exclusion de 5 des 60 sujets de l'essai.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

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^{40-43,46,53}.

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

Pharmacodynamique

Une étude clinique (WR-002) a été effectuée chez dix volontaires Rh₀ (D) négatifs³⁰. Tous les sujets ont reçu une perfusion intraveineuse de globules rouges fœtaux Rh₀ (D) positifs. Deux jours après l'injection des globules rouges, cinq sujets ont reçu une injection intramusculaire de

600 UI (120 µg) de WinRho^{MD} et cinq sujets ont reçu une injection intraveineuse de 600 UI (120 µg) de WinRho^{MD}. Les globules rouges fœtaux ont été éliminés de la circulation des sujets dans les 8 heures après l'administration intraveineuse du produit ou dans les 24 heures après l'administration intramusculaire du produit. Aucun sujet ne présentait de signes d'allo-immunisation soit par dépistage des anti-Rh_o (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 Rh_o (D) six mois après la première clairance des globules rouges avec WinRho^{MD} (Tableau 20).

Une autre étude clinique (5696-2) a été menée avec cinq volontaires Rh_o (D) négatifs; la même méthode d'étude a servi pour la clairance des globules rouges Rh_o (D) positifs après l'administration IV de 600 UI (120 µg)³⁹. Tous les globules rouges fœtaux ont été éliminés de la circulation des volontaires dans les huit heures suivant l'administration de WinRho^{MD} SD (Table 20). Aucun des sujets ne présentait de signes d'allo-immunisation Rh par dépistage des anticorps anti-Rh_o (D) à trois et six mois après l'administration de WinRho^{MD} SD (Tableau 20).

Tableau 20 Comparaison de la clairance des globules rouges Rho (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) Rh_o (D). La LD50 n'a pu être déterminée, car 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 aiguë 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 Rh_o (D) (humaine), a été administré par voie intraveineuse 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 sujets Rh_o (D) positifs atteints d'un purpura thrombocytopenique auto-immun (PTI). Dans ces études, les sujets ont reçu plusieurs injections

intraveineuses de 1 500 UI (300 µg) d'anti-Rh₀ (D) (total) à 375 UI (75 µg) d'anti-Rh₀ (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. Bowman JM, Chown B, Pollock J. Low protein Rh immune globulin purity - stability activity and prophylactic value. *Vox Sang* 1973; 24:301-316.
2. 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.
3. 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.
4. Archives non publiées sur la validation virale. (2004 – 2005)
5. 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.
6. Archives non publiées sur la validation virale.
7. Archives non publiées sur la validation virale, rapport de l'étude AITP, 1993.
8. Archives non publiées, rapport de l'étude CITP, 1993.
9. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994; 44(2):223-226.
10. 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.
11. 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.
12. Ballou, M. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin therapy and potential use in autoimmune connective tissue diseases. *Cancer* 1991;68: 1430-1436.
13. Knicker WT. Immunosuppressive agents, (-globulin, immunomodulation, immunization, and apheresis. *J Aller Clin Immunol* 1989; 84:1104-1106.
14. Lazarus AH, Crow AR. Mechanism of action of IVIG and anti-D in ITP. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 28(3):249-255.
15. Gaines AR. Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh₀(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic Purpura patients. *Blood* 2000; 95 (8):2523-2529.
16. Archives non publiées, rapport de l'étude BITP-1, 1993.
17. Archives non publiées, rapport de l'étude BITP-2, 1993.
18. Archives non publiées, rapport de l'étude BITP-3, 1993.
19. 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.

20. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia and/or hemoglobinuria following Rh₀(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic Purpura. *Blood* 2005; 106 (5):1532-7.
21. CIOMS. Current challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva 2001. Page 122.
22. 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.
23. Perazella MA, Cayco AV. Acute renal failure and intravenous immune globulin: sucrose nephropathy in disguise? *Am J Ther* 1998; 5(6):399-403.
24. Center for Biologics Evaluation and Research FDA. Important Drug Warning ("Dear Doctor") letter. 1998.
25. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion.* 2001; 41(2):264-8.
26. 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.
27. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988; 2(3):129-150.
28. Archives non publiées, rapport de l'étude PM-010, 1997.
29. Archives non publiées, rapport de l'étude PM-011, 1998.
30. Archives non publiées, rapport de l'étude WR-002, 1993.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Fung KFK, Eason E. Prevention of Rh Alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(9):765-773.
35. Bowman JM, Chown B. Prevention of Rh immunization after massive Rh-positive transfusion. *Can. Med Assoc J* 1968; 99:385-388.
36. 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.
37. 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.

38. Bowman JM, Pollock JM. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization 28 weeks-gestation service program. *Can Med Assoc J* 1978; 118:627-633.
39. Archives non publiées, rapport de l'étude 5696-2, 1992.
40. Archives non publiées, rapport de l'étude WR-031, 2000.
41. Archives non publiées, rapport de l'étude WS-029, 2004.
42. Archives non publiées, rapport de l'étude WS-038, 2004.
43. Archives non publiées, rapport de l'étude WR-001, 1993.
44. Committee for medicinal products for human use. Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). European Medicines Agency. 2004.
45. Finlayson JS, Tankersley DL. Availability of intramuscular immunoglobulin. *Lancet* 1984; 2(8397):296-297.
46. Archives non publiées, rapport de l'étude WS-019, 1996.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Archives non publiées, rapport de l'étude WR-003, 1993.
51. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118:623-7.
52. Bowman JM. Suppression of Rh immunization. *Obstet & Gynec* 1978; 52:385-393.
53. Archives non publiées, rapport de l'étude 5696-1, 1992.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

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 concernant 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 sont les suivantes :

- 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 :
 - o Après avoir reçu une transfusion de sang Rh positif
 - o 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) :
 - o Chez les enfants atteints de PTI chronique ou aigu
 - o Chez les adultes atteints de PTI chronique
 - o Chez les enfants et les adultes atteints de 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 mère 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 l'on sait que la mère est Rh négative. Ce médicament agit dans votre sang pour détruire toute cellule sanguine circulant provenant de votre bébé avant que votre système immunitaire ait 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'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 (PTI)

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; elle peut survenir sans signe précurseur ni raison apparente, ou elle peut apparaître à la suite d'une maladie ou d'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 hypersensible (allergique) 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 provoquée entre autres par 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 SDF ne doit pas être administré pour traiter le PTI si vous êtes âgé et que votre état est susceptible d'augmenter le risque de subir des réactions hémolytiques aiguës ou des complications.
- WinRho^{MD} SDF ne doit pas être administré si vous avez un déficit en IgA.

L'ingrédient médicamenteux est :

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

Formule liquide

Protéine du plasma humain

Maltose

Polysorbate 80

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

Les formes posologiques sont :

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

Formule 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 transmettent une maladie.
- Dans de rares cas, WinRho^{MD} SDF peut induire une

- hémolyse intravasculaire (la décomposition des globules rouges dans le vaisseau sanguin) ou ses complications. Demandez à votre médecin de vous informer des risques et des bienfaits avant qu'il ne vous administre WinRho^{MD} SDF.
- La formule liquide de WinRho^{MD} SDF contient du maltose. Cette substance contenue dans des produits similaires a révélé des taux de glycémie faussement élevés quand celui-ci est mesuré à l'aide de 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 un vaccin.
- Vous êtes allergique à WinRho^{MD} SDF, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant.
- Vous prenez présentement 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 comme 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 g) 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 1 500 UI (1 300 µg) de WinRho^{MD} SDF est administrée dans les 72 heures de l'apparition de complications obstétriques (p. ex., fausse couche, avortement, risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, hémorragie transplacentaire causée par une hémorragie antepartum).

Une dose de 1 500 UI (300 µg) de WinRho^{MD} SDF est administrée dans les 72 heures d'une procédure invasive durant la grossesse (p. ex., amniocentèse, biopsie chorionique) ou manipulation (p. ex., version par manœuvres externes, traumatisme abdominal). En cas de risque d'avortement, WinRho^{MD} SDF est administré dès que possible.

Transfusion

En cas d'exposition à du sang Rh positif ou à des globules rouges, WinRho^{MD} SDF est administré par votre médecin pour prévenir le développement d'anticorps nuisibles. La dose habituelle de WinRho^{MD} SDF varie entre 45 UI/mL et 120 UI/mL (9 µg/mL et 24 µg/mL)

Traitement du purpura thrombocytopenique auto-immun (PTI)

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

Surdose :

On a signalé que lors du 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 plus grande diminution du taux d'érythrocytes (en raison d'une hémolyse avec décoloration de l'urine). Le décès est survenu dans un de ces cas. 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 vous avez eu un diagnostic de carence en IgA, le risque de réaction allergique à WinRho^{MD} SDF est plus grand. Bien que la probabilité soit minime que vous éprouviez une réaction allergique soudaine et grave après avoir reçu WinRho^{MD} SDF, vous devez connaître les 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 peut indiquer une baisse de la pression artérielle).

Si vous éprouvez un 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 site d'injection et une légère augmentation de la température ont été signalés dans un petit nombre de cas.

Traitement du purpura thrombocytopenique auto-immun (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 un 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		Consultez 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 la date de péremption.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les réactions indésirables liées à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance en vous servant d'une des trois méthodes suivantes :

Déclaration en ligne à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php

En composant sans frais le numéro 1 866 234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et

- en l'envoyant sans frais par télécopieur au numéro 1 866 678-6789, ou
- en l'envoyant par le courrier à l'adresse suivante :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration des effets secondaires du consommateur du Programme Canada Vigilance ainsi que les directives concernant la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php.

REMARQUE : *Si des renseignements concernant la gestion des effets secondaires sont requis, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec Aptevo Bio Therapeutics au 1-844-859-6675.

Ce document a été préparé par la société Aptevo BioTherapeutics.

WinRho^{MD} SDF est une marque déposée de Aptevo BioTherapeutics LLC

PLANOVA^{MD} est une marque déposée de Asahi Kasei Medical Co., Ltd. TRITON^{MD} est une marque déposée de Union Carbide Corporation.

Dernière révision : 14 mars 2016