

MONOGRAPHIE

IMMUNINE VH

(Concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO)

Poudre lyophilisée avec solvant pour injections intraveineuses

480 - 720 UI¹/5 mL,

Monographie officinale

Hémostatique

Shire Pharma Canada ULC
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Numéro de contrôle de la présentation : 214296

Date d'approbation : 23 avril 2018

¹Unité internationale (UI) : sur la base de la première norme internationale pour les facteurs II, IX, et X dans les concentrés de facteur de la coagulation, code 84/681.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	15
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	16
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	16
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES.....	23
PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS.....	24

IMMUNINE VH

(Concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée et solvant pour injection ou perfusion. Poudre lyophilisée ou solide friable de couleur blanche ou jaune pâle. 480 – 720 UI ¹ /5 mL,	Facteur II, VII et X (< 0,02 UI/1 UI facteur IX), Tween 80, chlorure de sodium et citrate de sodium. <i>Pour une liste complète, voir section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain) traité à la vapeur, IMMUNO, est un concentré de facteur IX de coagulation sanguine humaine purifié, stérilisé et lyophilisé. La teneur en facteur IX d'IMMUNINE VH est standardisée et indiquée en unités internationales (UI) sur l'étiquette des fioles (1, 2). Une unité internationale de facteur IX (sur la base de la première norme internationale pour les facteurs II, IX et X dans les concentrés de facteur de la coagulation, code 84/681) correspond à l'activité de facteur IX contenue dans 1 mL de plasma frais normal humain.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO est indiqué pour :

- Le traitement curatif et préventif des hémorragies dues à un déficit congénital ou acquis en facteur IX.

CONTRE-INDICATIONS

IMMUNINE ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes si d'autres traitements thérapeutiques sont disponibles :

- Hypersensibilité aux composantes du produit.
- Allergie connue à l'héparine ou antécédents avérés de thrombocytopénie causée par l'héparine.
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et/ou hyperfibrinolyse. Après une interruption de ces processus par des moyens adéquats, IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, ne doit être administré que pour le traitement des hémorragies menaçant le pronostic vital.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Généralités

Ne pas administrer IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, à une vitesse excédant 2 mL/min.

IMMUNINE VH contient moins de 0,1 UI d'héparine par mL. Devant une intervention chirurgicale chez des patients porteurs d'une hémophilie B recevant un traitement substitutif par IMMUNINE VH, il est conseillé de procéder à une prévention antithrombotique périopératoire par de l'héparine à faible dose dans les cas où un tel traitement préventif serait aussi indiqué chez des patients sans anomalie de la coagulation.

IMMUNINE VH renferme au maximum 5 µg de TWEEN-80 par mL.

Innocuité virale

Les étapes classiques de la prévention des infections résultant de l'administration de produits médicaux dérivés de sang ou de plasma humain incluent le choix des donneurs, les tests de dépistage des dons individuels et des pools de plasma à la recherche de marqueurs d'infections précis, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication aptes à supprimer et à inactiver des virus. Malgré toutes ces procédures, lorsqu'on administre des produits médicaux dérivés de sang ou de plasma humain, on ne peut pas éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont jugées efficaces pour les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour le virus de l'hépatite A (VHA, un virus non enveloppé).

Toutefois, les mesures prises pourraient être inefficaces contre les virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection au parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes atteintes d'immunodéficience ou d'érythropoïèse accrue (p. ex., anémie hémolytique).

Les individus recevant des perfusions de sang ou de dérivés du plasma peuvent développer des signes et (ou) symptômes de certaines infections virales, notamment d'hépatite non A, non B.

Une vaccination appropriée (contre l'hépatite A et B) devrait être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou à répétition des concentrés de facteur IX dérivés du plasma humain.

Système immunitaire

Des cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'autres cas graves de réactions d'hypersensibilité ont été signalés avec IMMUNINE. Les patients et/ou l'équipe de soins doivent être informés des signes précoces d'une réaction d'hypersensibilité. Il faut prévenir les patients de cesser immédiatement l'utilisation du produit et de communiquer avec leur médecin si ces symptômes surviennent. Les réactions mineures peuvent être maîtrisées par des antihistaminiques, alors que l'hypotension grave est traitée en suivant les lignes directrices actuelles du traitement du choc.

En tant que concentré de facteur IX dérivé du plasma, le produit contient d'autres protéines humaines.

La littérature spécialisée a montré une association entre la présence d'un inhibiteur du facteur IX et certaines réactions allergiques, en particulier chez les patients présentant une mutation génétique à risque élevé. C'est pourquoi il convient de rechercher chez les patients présentant des réactions allergiques la présence éventuelle d'inhibiteurs.

Étant donné le risque de réactions allergiques aux concentrés de facteur IX, les administrations initiales de facteur IX doivent être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de soins médicaux immédiats pour traiter des réactions allergiques ou anaphylactiques graves, en particulier chez les patients présentant une mutation génétique à risque élevé ou dans le cas où la présence de la mutation est inconnue.

En cas de choc, il convient de recourir au traitement approprié selon les normes médicales en vigueur.

Sensibilité/Résistance

Inhibiteurs

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX.

Après un traitement répété par des produits humains de facteur IX de la coagulation, il faut surveiller le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) qu'il convient de quantifier en unités Bethesda (UB) à l'aide d'une épreuve biologique appropriée. La formation de tels inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante.

Dans le cas où un patient développe un inhibiteur, il est recommandé de faire appel à un centre spécialisé dans l'hémophilie.

Les patients ayant un inhibiteur du facteur IX peuvent présenter un risque accru de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité graves lors d'injections ultérieures de facteur IX.

Le syndrome néphrotique a été signalé à la suite de tentatives d'induction de tolérance immunitaire chez des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs du facteur IX.

Teneur en sodium

La teneur en sodium calculée de la préparation d'IMMUNINE à 600 UI est de 20,4 mg par fiole. La quantité de sodium contenue dans une dose unique élevée chez l'adulte pourrait dépasser 250 mg pour la préparation à 600 UI/5 mL. Il s'agit d'un élément à prendre en considération chez les patients soumis à un régime alimentaire faible en sodium.

L'exemple suivant est fondé sur le cas hypothétique d'un patient de 70 kg pour lequel une augmentation de 99 % est nécessaire (calcul effectué : formule $70 \times 99 \times 1,1 = 7\,623$ unités nécessaires).

Dans cet exemple, on obtient 12,7 fioles de 600 UI.

Les fioles de 600 UI contiennent 20,4 mg de sodium \approx 259,08 mg Na⁺

Hématologie

L'utilisation de concentrés de complexe de facteur IX ayant historiquement été associée au développement de complications thromboemboliques, le risque étant plus élevé avec les

préparations de faible pureté, l'utilisation de produits contenant du facteur IX peut être potentiellement dangereuse chez les patients atteints de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et chez les patients présentant des signes de fibrinolyse.

En raison du risque potentiel de complications thrombotiques, une surveillance clinique visant à détecter des signes précoces de coagulopathie thrombotique et de coagulation de consommation devra être initiée à l'aide de tests biologiques appropriés, en particulier lors de l'administration de ce produit aux patients atteints de maladie hépatique, aux patients en état périopératoire et postopératoire ou aux patients présentant un risque d'événements thrombotiques ou de CIVD.

Chez les patients présentant une CIVD, ou un risque de CIVD ou d'événements thromboemboliques, le bienfait du traitement par IMMUNINE doit être évalué par rapport au risque de ces complications.

Chez les patients présentant un risque de thrombose (p. ex., les patients présentant des antécédents de maladie hépatique grave, de thrombophilie ou ayant reçu un diagnostic provisoire ou confirmé d'angine de poitrine, de maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde) les taux de facteur IX ne doivent pas augmenter au-delà de 60 % de la valeur normale. De plus, chez ces patients – ainsi que chez les patients recevant des doses élevées de concentré de facteur IX de la coagulation humain dans le cadre d'une chirurgie majeure – il convient de surveiller le développement d'une CIVD ou d'une thrombose (3).

Populations particulières

Grossesse :

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation d'IMMUNINE chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire IMMUNINE qu'en cas d'indication formelle.

On n'a pas établi les effets d'IMMUNINE sur la fertilité.

Allaitement :

L'innocuité d'IMMUNINE chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie. Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire IMMUNINE.

Enfants :

On dispose de données limitées sur les enfants.

Personnes âgées :

Il n'existe aucune donnée à l'appui pour déterminer si les sujets de 65 ans et plus répondent différemment au traitement que les sujets plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Au cours du traitement, il est recommandé d'effectuer une détermination appropriée des taux de facteur IX afin d'ajuster la dose administrée et la fréquence des perfusions répétées. En particulier, dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, une surveillance minutieuse du traitement substitutif au moyen de bilans de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX) est indispensable. La réponse à l'administration de facteur IX peut varier selon les patients, avec des valeurs différentes de récupération *in vivo* et de demi-vie.

Il convient de mesurer les taux de facteurs de coagulation si les épisodes hémorragiques ne disparaissent pas malgré un traitement adéquat. Des épreuves sanguines sur les inhibiteurs doivent être effectuées si les taux sont étonnamment bas, puisque cela pourrait indiquer la présence d'un inhibiteur du facteur IX. Les réactions allergiques, y compris le choc anaphylactique, constituent un autre indicateur du développement d'un inhibiteur justifiant l'utilisation d'épreuves sanguines pour déceler la présence d'inhibiteurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

EFFETS INDÉSIRABLES

Présentation des effets indésirables du médicament

Comme c'est le cas pour toute perfusion de dérivés du plasma, des réactions d'hypersensibilité (p. ex., fièvre, urticaire, nausées, vomissements, dyspnée, baisse de la tension artérielle, choc) peuvent survenir, quoique rarement.

Dans de rares cas, le traitement substitutif avec des concentrés de facteur IX de la coagulation peut causer la formation d'anticorps en circulation qui inhibent l'activité du facteur IX.

La possibilité de complications thromboemboliques ne peut pas être complètement écartée. Cette affirmation s'applique en particulier aux patients présentant un risque de thrombose ou recevant le traitement à des doses élevées.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les manifestations indésirables associées au médicament et pour en estimer la fréquence.

Les effets indésirables présentés dans cette section ont été identifiés dans le cadre de 5 essais cliniques prospectifs (IMAG-036, IMAG-037, IMAG-092, IMAG-115 et IMAG-169) menés sur IMMUNINE (produit renfermant de l'héparine ou non) chez 148 sujets auxquels 2 807 perfusions ont été administrées.

Classification par système organique	Effet indésirable	Fréquence	
		Catégorie	Ratio de la fréquence (Pourcentage)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	Irritation de la gorge	Peu fréquente	3/2 807 (0,11 %)
	Douleur oropharyngienne	Rare	1/2 807 (0,04 %)
	Toux (sèche)	Rare	1/2 807 (0,04 %)
TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS	Éruption cutanée	Peu fréquente	1/2 807 (0,04 %)
	Prurit	Rare	1/2 807 (0,04 %)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION	Pyrexie	Rare	1/2 807 (0,04 %)

Légende : La fréquence des effets indésirables est établie en fonction de l'échelle suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$); Fréquent ($\geq 1/100 - < 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$)

On a signalé le développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir la section **Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**). Dans le cadre d'essais cliniques sur IMMUNINE, aucun inhibiteur du facteur IX n'a été identifié chez 41 patients ayant été exposés à IMMUNINE pendant un total de 2 079 jours au cours des essais cliniques. Aucun patient n'ayant jamais été traité n'a été inscrit aux essais cliniques sur IMMUNINE.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ils sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA (version 15.0) puis, lorsque possible, selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Troubles sanguins et lymphatiques : Inhibition du facteur IX

Troubles du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, maladie sérique (en présence d'inhibiteurs), réaction d'hypersensibilité

Troubles du système nerveux : Céphalées

Troubles cardiaques : Infarctus du myocarde, tachycardie

Troubles vasculaires : Bouffées vasomotrices

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Urticaire

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Frissons

Réactions de classe

Coagulation intravasculaire disséminée, événements thromboemboliques (p. ex., embolie pulmonaire, thrombose veineuse, thrombose artérielle, thrombose artérielle cérébrale)

Autres manifestations d'hypersensibilité ou de réactions allergiques : choc anaphylactique, œdème de Quincke, oppression thoracique, hypotension, léthargie, nausées, vomissements, paresthésie, agitation, respiration sifflante.

Syndrome néphrotique (à la suite de tentatives d'induction de tolérance immunitaire)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction connue des produits humains de facteur IX de la coagulation avec d'autres produits médicaux n'est connue.

Comme pour tout concentré de facteur de la coagulation sanguine, IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments. Il est recommandé de rincer un accès veineux commun avec une solution saline isotonique avant et après la perfusion d'IMMUNINE VH.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur IX, du site et de l'étendue du saignement ainsi que de l'état clinique du patient. Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante lors d'une chirurgie majeure ou d'une hémorragie menaçant le pronostic vital.

Inhibiteurs

Il faut surveiller le développement d'inhibiteurs du facteur IX. Dans le cas où les taux d'activité plasmatique du facteur IX prévus ne sont pas atteints ou lorsque l'hémorragie n'est pas maîtrisée avec une dose pourtant appropriée, une épreuve devra être effectuée afin de déterminer la présence d'un inhibiteur du facteur IX.

Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement par le facteur IX peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Ces patients doivent être pris en charge et surveillés par des médecins expérimentés dans les soins aux patients atteints d'hémophilie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

Chez les patients présentant des titres d'inhibiteurs réfractaires aux doses plus élevées, l'utilisation de préparations de facteur VII activé recombinant ou de concentré de complexe prothrombique activé doit être envisagée.

Dose recommandée et adaptation posologique

I. Hémophilie B (4,5,6)

Pour le calcul des taux plasmatiques de facteur IX, il est admis, comme précisé plus loin, qu'une UI d'IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, par kg de poids corporel élève le taux plasmatique de facteur IX d'environ 0,8 %.

En tenant compte du taux plasmatique de facteur IX du patient avant la perfusion, la dose requise se calcule en utilisant la formule suivante :

Dose d'IMMUNINE VH (en UI de F IX) = poids corporel (en kg) x élévation cherchée de F IX (en %) x 1,2 UI/kg

Le suivi du traitement et le calcul des doses d'entretien appropriées supposent un dosage régulier des taux plasmatiques de facteur IX du patient.

1. Hémorragie et chirurgie

Le tableau ci-après montre les taux plasmatiques de facteur IX requis dans le traitement des hémorragies ou dans le traitement préventif d'une intervention chirurgicale et le temps pendant lequel il faut maintenir ces taux :

Types d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale	Taux plasmatique de F IX thérapeutiquement nécessaire (% du taux normal)	Temps pendant lequel il faut maintenir le taux plasmatique de F IX
Hémorragie mineure, p. ex. : hémarthrose	30 %	Au moins 1 jour, en fonction de la sévérité de l'hémorragie
Hémorragie majeure, p. ex.: hémorragie musculaire, hémorragies buccales, léger traumatisme crânien, extractions dentaires, interventions chirurgicales à faible risque hémorragique	30 % à 50 %	3 à 4 jours ou jusqu'à la résorption de l'hémorragie tissulaire ou la cicatrisation adéquate de la plaie
Hémorragie menaçant le pronostic vital, par ex.: hémorragies gastrointestinales, intracrâniennes, intraabdominales ou intrathoraciques, fractures, interventions chirurgicales majeures à grand risque hémorragique	50 % à 70 %	On peut abaisser les taux de F IX après 7 jours, mais il y a lieu de poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours encore ou jusqu'à la résorption de l'hémorragie ou la cicatrisation adéquate de la plaie

En général, IMMUNINE VH est donné toutes les 24 heures, selon la demi-vie biologique du facteur IX. Dans le traitement préventif d'une intervention chirurgicale, administrer la dose initiale une heure avant le geste opératoire. Dans le cas d'une grande intervention chirurgicale, maintenir des intervalles thérapeutiques de 12 heures durant les premiers jours postopératoires.

2. Traitement d'entretien préventif (7)

Une posologie de 20 à 30 UI/kg de poids corporel, deux fois par semaine, s'est montrée efficace dans le traitement préventif d'entretien pour les cas d'hémophilie B grave. Adapter cependant le schéma posologique d'un traitement préventif aux besoins individuels. Le médecin traitant doit donc établir les besoins et fixer la posologie du traitement préventif.

II. Hémophiles avec inhibiteur de facteur IX

Un traitement substitutif par le facteur IX humain n'est généralement efficace que chez les patients à réponse faible ayant un titre d'anticorps anti-facteurs IX inférieur à 10 unités Bethesda. La réaction au facteur IX humain dépendant du titre de l'inhibiteur du patient, il est conseillé de contrôler fréquemment les taux de facteur IX et d'adapter la dose en conséquence.

D'autres mesures thérapeutiques peuvent s'avérer nécessaires chez les patients avec inhibiteur à forte réaction.

Reconstitution :

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, doit être reconstitué immédiatement avant l'application. Utiliser la solution rapidement (la préparation ne contient aucun agent de conservation). Jeter toute solution non utilisée. Pour la reconstitution, procéder comme suit à l'aide d'une technique aseptique :

1. Réchauffer la fiole non ouverte contenant l'eau stérile pour préparations injectables (solvant) pour la porter à température ambiante (sans dépasser 37 °C, 98 °F).
2. Enlever les capuchons des fioles contenant le concentré et le solvant pour exposer la partie centrale des bouchons en caoutchouc. Désinfecter la surface exposée des bouchons en caoutchouc à l'aide d'une solution germicide et laisser sécher.
3. Enlever le protecteur de l'une des extrémités de l'aiguille de transfert en tournant et en tirant. Enfoncer le bout libéré dans le bouchon de la fiole de solvant.
4. Retirer le capuchon protecteur de l'autre extrémité de l'aiguille de transfert, en prenant garde de ne pas toucher l'extrémité exposée. Retourner la fiole de solvant sur la fiole de concentré et enfoncer l'extrémité libre de l'aiguille de transfert dans le bouchon de la fiole contenant le concentré. Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de concentré.

5. Séparer les deux fioles en retirant l'aiguille du bouchon de la fiole de concentré. Agiter doucement la fiole de concentré ou lui imprimer un mouvement de rotation jusqu'à complète dissolution du contenu.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

Administration

Ce produit doit être administré par voie intraveineuse.

Il est recommandé de ne pas dépasser un débit de 2 mL/minute lors de l'administration.

Il est fortement recommandé, chaque fois qu'IMMUNINE est administré à un patient, de consigner le nom du patient et le numéro de lot du produit afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Pour injection intraveineuse :

1. Après avoir reconstitué le concentré comme décrit dans la section intitulée « Reconstitution », monter l'aiguille-filtre jointe sur une seringue stérile à usage unique. Transpercer le bouchon de la fiole de concentré avec l'aiguille-filtre.
2. Injecter de l'air et aspirer la solution dans la seringue.
3. Retirer et jeter l'aiguille-filtre. Monter une aiguille intraveineuse appropriée ou un dispositif de perfusion à ailette et injecter la solution par voie intraveineuse (sans dépasser la vitesse de 2 mL/min).

Pour perfusion intraveineuse :

1. Après avoir reconstitué le concentré comme décrit dans la section intitulée « Reconstitution », monter l'aiguille-filtre jointe sur une seringue stérile à usage unique. Transpercer le bouchon de la fiole de concentré avec l'aiguille-filtre.
2. Injecter de l'air et aspirer la solution dans la seringue.
3. Retirer et jeter l'aiguille-filtre. Monter une aiguille intraveineuse appropriée ou un dispositif de perfusion à ailette et injecter la solution par voie intraveineuse (sans dépasser la vitesse de 2 mL/min).

Perfusion :

En cas de perfusion, utiliser un dispositif de perfusion à usage unique muni d'un filtre adéquat (vitesse maximum de perfusion : 2 mL/min).

SURDOSAGE

En se fondant sur l'expérience acquise avec les préparations conventionnelles du complexe prothrombique, le surdosage de concentrés de facteur IX peut conduire à un risque accru d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI pour les mesures à prendre).

Chez l'humain, aucun symptôme de surdosage n'a été identifié avec le facteur IX purifié. Par conséquent, les effets des doses d'IMMUNINE supérieures à celles recommandées n'ont pas été caractérisés.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le facteur IX de la coagulation est l'un des facteurs de coagulation retrouvés dans le sang humain normal et sa présence est nécessaire à la formation normale de caillots. L'administration intraveineuse d'IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain) traité à la vapeur, IMMUNO, permet d'augmenter les taux plasmatiques de facteur IX de sorte à corriger temporairement un trouble de la coagulation chez les patients qui présentent un déficit en facteur IX.

Les paramètres *in vivo* de recouvrement et de la demi-vie ont été évalués chez 26 patients atteints d'hémophilie B grave (taux de facteur IX inférieurs à 1 %), ne saignant pas au moment de l'analyse. Ils ont reçu une seule perfusion de 50 à 70 unités d'IMMUNINE VH par kg de poids corporel. Le taux moyen de recouvrement *in vivo* était de 0,92 % par UI de facteur IX par kg de poids corporel, ce qui équivaut à un taux de recouvrement de 41 %. La demi-vie biologique moyenne était d'environ 17 heures. Ces données sont fondées sur des calculs effectués selon la nouvelle norme internationale pour les facteurs II, IX et X dans les concentrés de facteur de la coagulation, code 84/681 (1).

Pharmacodynamiques

Voir la Partie II de la présente monographie.

Pharmacocinétique

Voir la Partie II de la présente monographie.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Lorsque conservé entre +2 °C et +8 °C (+35 °F et +46 °F), IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, est stable jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Dans le cadre de la durée de stabilité indiquée, IMMUNINE VH peut être conservé temporairement à la température ambiante jusqu'à 25 °C (+77 °F) pendant une période pouvant atteindre 3 mois. Il convient de noter les périodes de conservation à la température ambiante sous la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Jeter le produit s'il a été conservé à la température ambiante pendant 3 mois ou plus.

Ne pas employer IMMUNINE VH au-delà de la date de péremption indiquée sur chaque emballage.

Solutions reconstituées

Utiliser la solution reconstituée immédiatement après sa préparation (ne contient pas d'agents de conservation); ne pas réfrigérer et jeter toute portion non utilisée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

IMMUNINE doit être reconstitué immédiatement avant l'administration. Utiliser la solution rapidement (la préparation ne contient aucun agent de conservation).

Les produits reconstitués doivent être inspectés visuellement avant administration. La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Ne pas administrer si la solution contient des matières particulaires ou si elle est décolorée ou trouble; communiquez avec le Service à la clientèle de Shire.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, est présenté en fiole à dose unique accompagné d'une fiole d'eau stérile pour injection, USP, à titre de solvant, d'une aiguille de transfert stérile et d'une aiguille-filtre stérile (voir ci-dessous) :

IMMUNINE VH (UI ¹)	Eau stérile pour injection, USP (mL)
480 à 720	5

Le nombre d'UI¹ de facteur IX est précisé sur l'étiquette des fioles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, Immuno

Nom chimique : Sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Le facteur IX de la coagulation sanguine humaine (facteur IX) est une glycoprotéine monocaténaire constituée de 415 acides aminés avec une masse moléculaire relative d'environ 57 000 Da.

Formule développée :

Le facteur IX contient 12 résidus d'acide glutamique gamma carboxylé, deux domaines du facteur de croissance épidermique, un domaine de peptide d'activation et un domaine de sérine-protéase.

Propriétés physico-chimiques :

Le facteur IX est le zymogène du facteur IXa (sérine-protéase). Après l'activation et le retrait du peptide d'activation, le facteur IXa produit est une sérine-protéase bicaténaire avec ponts disulfures, spécifique pour le lien entre l'arginine et l'isoleucine. En présence de calcium, le facteur IXa et le facteur VIIIa forment un complexe de haute affinité à la surface phospholipidique pour activer le facteur X en scindant un lien peptidique simple dans la portion aminoterminal de la chaîne lourde.

Caractéristiques du produit

IMMUNINE VH est un concentré de facteur IX hautement purifié ne contenant que des traces d'autres facteurs de la coagulation (jusqu'à 0,02 UI de facteurs II, VII et X par UI de facteur IX). Aucun effet indésirable n'a été observé dans le cadre d'essais précliniques sur des doses supra-thérapeutiques d'IMMUNINE VH. IMMUNINE VH est préparé à partir d'un pool de plasma humain.

IMMUNINE VH contient moins de 0,1 UI d'héparine par mL et ne renferme pas plus de 5 µg de TWEEN 80 par mL.

Le processus de fabrication comprend des stades clés, dont un traitement à la vapeur spécifique au produit (8), qui permettent d'assurer la suppression et l'inactivation des agents infectieux.

Les dons individuels de plasma humain sont combinés pour former des pools de plasma. Avant d'être utilisés pour la production d'IMMUNINE VH, les pools de plasma sont analysés pour détecter la présence des séquences génomiques du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus de l'hépatite C (VHC) au moyen de l'épreuve IQ-PCR^a.

Pour éviter la transmission d'agents infectieux par l'administration d'IMMUNINE VH, des procédures sont prescrites pour la collecte et l'analyse du plasma (p. ex. mesures de sélection des donneurs et du plasma^b), ainsi que pour la fabrication du produit (p. ex. étapes de suppression et d'inactivation des virus).

Inactivation virale

Un panel viral dans lequel est représenté un large éventail de caractéristiques physicochimiques a été utilisé dans des études examinant la capacité du processus de fabrication d'IMMUNINE VH à réduire la charge virale. Autant que possible, des virus cibles pertinents (c'est-à-dire des virus qui pourraient potentiellement se trouver dans le plasma humain) ont été utilisés dans le cadre des études sur la réduction de la charge virale :

Le virus de l'immunodéficience humaine de type I (VIH-1) et le virus de l'hépatite A (VHA) ont été utilisés comme virus cibles.

Pour les virus dont le titre ne peut pas être déterminé dans des lignées cellulaires établies (p. ex., le virus de l'hépatite C et le parvovirus B19), des virus modèles ont été utilisés :

virus pseudo-rabique (PRV, un virus enveloppé à ADN comme modèle du virus de l'hépatite B), virus de la diarrhée virale des bovins (BVD, un petit virus enveloppé à ARN comme modèle du VHC), et virus minute de la souris (VMS, un petit virus non enveloppé à ADN comme modèle du parvovirus B19 et d'autres petits virus non enveloppés à ADN).

Le tableau ci-dessous résume les études de validation effectuées sur les virus. Les produits intermédiaires d'IMMUNINE ont été obtenus de l'unité de fabrication. On a ajouté des virus aux aliquotes des produits intermédiaires, puis la capacité d'inactivation et de suppression des virus des étapes respectives du processus a été examinée. Les facteurs de réduction moyens sont

^a IQ-PCR : IMMUNO Quality-Assured Polymerase Chain Reaction

Cette méthode permet de déterminer de façon fiable 500 équivalents-génomiques/mL des virus énumérés, la sensibilité réelle de la IQ-PCR étant au-dessous de ce niveau. Par conséquent, tous les pools qui ont été testés et se sont révélés positifs conduisent à l'exclusion des étapes suivantes de fabrication. Aucune corrélation n'a été établie entre l'infectiosité et le retrait des pools contenant ces taux d'équivalents génomiques des lots de fabrication.

^b Tous les plasmas utilisés pour la production sont testés pour les taux de GPT et sont Ag-HBs négatifs, Ac-VHC négatifs, ainsi que Ac-VIH-1 et Ac-VIH-2 négatifs. Avant tout traitement ultérieur, tous les dons individuels de plasma sont mis en quarantaine pendant au moins trois mois afin de pouvoir éventuellement retrouver les dons de plasma soupçonnés d'être contaminés.

énumérés dans le tableau ci-dessous. Quand deux facteurs de réduction ou plus étaient disponibles pour une étape de fabrication donnée, la valeur moyenne était utilisée pour calculer le facteur de réduction globale (FRG).

Études de validation des virus – Tableau sommaire

Intermédiaire (étape)	Facteur de réduction en log ₁₀					
	VIH-1	VHA	VPR	BVD	VMS ^c	B19V
Purification du complexe du facteur IX provenant du cryosurnageant effectuée au moyen de DEAE-Sephadex	n.d.	1,4	n.d.	n.d.	1,3	3,6 (PCR)
Traitement de polysorbate 80 suivi d'une chromatographie par échange d'ions ^d	> 5,1	2,8	3,4	> 4,7	1,2	n.d.
Lyophilisation et traitement à la vapeur	> 6,6	> 4,2	> 7,6	> 6,6	1,3	n.d.
Facteur de réduction en log₁₀ globale (FRG)	> 11,7	> 8,4	> 11,0	> 11,3	3,8	3,6

n.d. : non déterminé

Tant dans le cadre des études cliniques prospectives que dans le cadre de la pharmacovigilance, le risque d'infections virales transmises par transfusion a fait l'objet d'un suivi chez les patients ayant reçu des concentrés de facteurs du complexe prothrombique soumis au même traitement à la vapeur qu'IMMUNINE VH. La transmission du virus de l'hépatite non A/non B et du virus de l'hépatite B a été évaluée au moyen des critères établis par l'ISTH chez 45 et 27 patients, respectivement. De plus, on a évalué 42 patients pour rechercher une séroconversion VHC et 105 pour une séroconversion VIH. On n'a observé aucun cas de transmission des virus de l'hépatite ou du VIH liée au produit (9).

^c Le VMS n'est cependant pas un modèle approprié du B19V pour les étapes du traitement thermique, car le VMS est considérablement plus résistant à la chaleur que le B19V, comme le soulignent aussi les deux articles ci-dessous :
- M. Yunoki *et coll.*, Heat sensitivity of human parvovirus B19, *Vox Sanguinis* (2003) 84, 164-169
- Blümel *et coll.*, Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human albumin, *Transfusion* (2002), 42, 1011-1018

^d Dans le cas du VIH-1 et du BVD, les facteurs de réduction ne s'appliquent qu'au traitement par P80.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animaux

Des études pharmacodynamiques sur l'indication proposée ou des études pharmacocinétiques n'ont pas été effectuées, car il n'existe pas de modèle animal de carence en facteur IX et, étant donné que les facteurs de la coagulation sont spécifiques à chaque espèce, il n'est pas possible d'extrapoler les données provenant d'études sur l'animal aux humains. Pour des renseignements sur les études pharmacodynamiques, voir la section TOXICOLOGIE, Animaux.

Humains

Pharmacodynamique

La normalisation de la carence en facteur IX de la coagulation a fait l'objet d'une étude internationale pour déterminer l'efficacité d'IMMUNINE VH, concentré en facteur IX (humain) traité à la vapeur, IMMUNO, dans la maîtrise des hémorragies et la prophylaxie des hémorragies périopératoires chez les patients atteints d'hémophilie B. IMMUNINE VH s'est révélé efficace lors de 322 traitements évaluable administrés à 57 patients (10).

Pharmacocinétique

Les paramètres *in vivo* de recouvrement et de la demi-vie ont été évalués lors d'une étude croisée, contrôlée, prospective, internationale conformément aux directives de l'ISTH. En tout, 26 patients, âgés de plus de 12 ans et atteints d'une hémophilie B grave (taux de facteur IX < 1 %), ne saignant pas au moment de l'analyse, ont reçu une seule perfusion de 50 à 70 UI/kg de poids corporel par intervalles de 10 jours soit d'IMMUNINE VH soit de BEBULIN VH, le complexe de facteur IX d'IMMUNO approuvé au Canada depuis 1988. La demi-vie observée était de 17,42 h pour IMMUNINE VH et de 18,77 h pour BEBULIN VH, tandis que le taux moyen de recouvrement *in vivo* était de 0,92 % par UI de facteur IX administré par kg de poids corporel comparativement à 1,02 % dans le cas de BEBULIN VH.

TOXICOLOGIE

Humains

Lors de l'essai international décrit à la section Pharmacocinétique ci-dessus, on a également évalué la tolérance chez l'humain. Les receveurs d'IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO, ont été suivis régulièrement pour déceler tout signe d'effets indésirables tels que les tremblements, les nausées, les céphalées, les étourdissements, la baisse de la tension artérielle ou la tachycardie. IMMUNINE VH était très bien toléré chez les receveurs.

Animaux

Lors de tests sur la toxicité aiguë après une application intraveineuse chez des souris et des rats, il a été montré que la dose maximale ne causant pas de décès chez l'animal était de 21 (souris) et de 16,7 (rats) fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain.

Les études de toxicité subaiguës et chroniques ainsi que les études sur la reproduction et la recherche d'effets mutagènes ou cancérogènes n'ont pas été réalisées car l'administration répétée de facteur IX aurait sûrement provoqué la formation d'anticorps chez ces animaux. Les résultats obtenus sur le modèle animal n'auraient donc pas pu être extrapolés à l'homme.

Chez le lapin, le test d'IMMUNINE VH par la méthode de Wessler d'évaluation de la thrombogénicité n'a pas montré de signe de thrombogénicité même à des doses de 1 000 UI/kg.

Lorsqu'IMMUNINE VH a été administré par voie intra-artérielle à des cobayes, à une dose de 200 UI/kg, aucun effet anaphylactoïde n'a été constaté.

Après l'administration d'IMMUNINE VH à un modèle de chien anesthésié (200 UI/kg i.v.), aucun changement n'a été observé quant à la tension artérielle, à la fréquence cardiaque ou à l'ECG.

Les données sur l'efficacité du traitement à la vapeur pour ce qui est de l'innocuité virale de la préparation ont déjà été décrites à la section ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

RÉFÉRENCES

1. BARROWCLIFFE T. W.: Standardization of Factors II, VII, IX and X in Plasma and Concentrates. Report of the ICTH Subcommittee on Factors VIII and IX, Brussels, Juillet 1987. *Thrombosis and Haemostasis* 59(2) 334 (1988).
2. WHO: Human blood coagulation factors II, IX and X in concentrates. WHO Technical Report Series 771, 23-24 (1988)
3. SCHARRER I.: *Acta Haematologica* 95, Vol. 94, Suppl. 1,2-7
4. LEVINE P. H.: The Clinical Manifestations and Therapy of Hemophilias A and B. In: R. W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E. W. Salzman (Eds.): *Hemostasis and Thrombosis*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 97-111 (1987)
5. EC-Note for Guidance « Core Summary of Product Characteristics for HUMAN PLASMA COAGULATION FACTOR IX CONCENTRATE, III/3458/92-EN
6. ABE T., KAZAMA M.: An International Survey on the Appropriate Dosage of Hemophiliacs and Related Congenital Coagulopathies. Proceedings of the 3rd International Symposium on Haemostasis and Thrombosis: 273-304 (1982)
7. SCHIMPF K., BAUMANN P.: Die ambulante Dauerbehandlung der Hämophilie B. *Dtsch. med. Wschr.* 101: 233-238 (1976)
8. ELSINGER F., WÖBER G., DORNER F., EIBL J., LINNAU Y., PHILAPITSCH A., SCHWARZ A.: Steam Treatment of Freeze-Dried Plasma Fractions. In: N. L. Ciavarella, Z.M. Ruggeri, Th.S. Zimmermann (Eds.): *Factor VIII von Willebrand Factor - Biological and Clinical Advances*. Wichtig Editore srl. Milano, 297-302 (1986)
9. Données interne de l'IMMUNO corporation, Vienne
10. Données interne de Österreichisches Institut für Haemoderivate Ges.m.b.H., Vienne.
11. KASPER C.K., RICKARD K, ALEDORT L.M.: Procès-verbal de la rencontre du sous-comité sur les facteurs VIII et IX d'Amsterdam, 29 juin 1991 (Minutes of Amsterdam Meeting, 29 June 1991, of the Subcommittee on Factors VIII & IX). Non publié.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

IMMUNINE VH (Concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO)

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'IMMUNINE VH, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IMMUNINE VH. Pour toute question au sujet de ce produit, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

IMMUNINE VH est une protéine de facteur IX utilisée à des fins thérapeutiques et prophylactiques (préventives) chez les patients atteints d'un déficit en facteur IX congénital (hémophilie B) ou acquis.

Les effets de ce médicament :

IMMUNINE VH est administré par voie intraveineuse (i.v.) et permet d'augmenter les taux plasmatiques de facteur IX. IMMUNINE VH peut corriger temporairement un trouble de la coagulation chez les patients présentant un déficit en facteur IX, et arrêter par conséquent les épisodes hémorragiques.

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

IMMUNINE VH ne doit pas être employé :

- si vous présentez une CIVD ou une hyperfibrinolyse;
- si vous présentez une allergie connue à l'héparine ou des antécédents de thrombocytopénie causée par l'héparine;
- si vous présentez des réactions d'hypersensibilité pendant l'administration d'IMMUNINE VH;
- si vous êtes enceinte ou que vous allaitez (uniquement en cas de nécessité évidente);
- si vous avez récemment subi un infarctus du myocarde, un AVC ou des événements thromboemboliques.

Les ingrédients médicinaux :

IMMUNINE VH contient un concentré de facteur IX lyophilisé de grande pureté contenant des traces des facteurs II, VII et X (< 0,02 UI/1 UI de facteur IX).

Les principaux ingrédients non médicinaux :

Facteurs II, VII et X (< 0,02 UI/1 UI de facteur IX), Tween 80, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau stérile pour injection.

Afin d'obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie 1 de la monographie.

Les formes pharmaceutiques :

IMMUNINE VH est une poudre stérile lyophilisée offerte dans une fiole à dose unique accompagné d'une fiole d'eau stérile pour injection (de grade Ph. Eur.) à titre de solvant, d'une aiguille de transfert stérile et d'une aiguille-filtre stérile. IMMUNINE VH est offert dans les formats suivants :

IMMUNINE VH (UI)	EAU STÉRILE POUR INJECTION EP (mL)
480 à 720	5

La quantité d'UI de facteur IX est indiquée sur l'étiquette de chaque fiole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Puisqu'IMMUNINE VH est fabriqué à partir de plasma humain, on ne peut éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

L'utilisation d'IMMUNINE VH peut entraîner des réactions d'hypersensibilité graves. Les réactions d'hypersensibilité désignent les effets indésirables produits par le système immunitaire normal, comme les allergies. Aux premiers signes ou symptômes de réactions d'hypersensibilité, il faut cesser le traitement par IMMUNINE VH et instaurer un traitement médical au besoin.

L'organisme peut former des inhibiteurs du facteur IX. Un inhibiteur est un anticorps (un élément normal du système immunitaire) qui se forme en réponse aux perfusions de facteur IX et qui l'empêche d'agir de façon adéquate. La présence de tels inhibiteurs peut entraîner une diminution de la réponse (ou aucune) à un traitement au moyen du facteur IX. Consultez votre médecin et assurez-vous d'être suivi de façon adéquate au moyen d'analyses sanguines en vue de déceler la présence d'inhibiteurs.

L'utilisation du facteur IX peut entraîner la formation de caillots sanguins dans les veines. Ce phénomène est particulièrement dangereux si vous présentez une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de la fibrinolyse. Si vous présentez une CIVD ou un risque de CIVD, veuillez consulter votre médecin pour savoir si IMMUNINE VH est l'option thérapeutique qui vous convient.

AVANT d'employer IMMUNINE VH, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous présentez une allergie à ce médicament, à l'héparine ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du produit;
- vous présentez une thromboembolie, une CIVD ou de la fibrinolyse;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être;
- vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'existe actuellement aucune interaction connue avec d'autres médicaments. IMMUNINE VH ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de médicament dépend de la gravité du déficit en facteur IX, du site et de l'étendue de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Le traitement doit être mené par un médecin habitué à traiter l'hémophilie.

Surdosage :

Le surdosage peut augmenter le risque d'infarctus du myocarde, de CIVD, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire.

IMMUNINE VH ne doit pas être administré à un débit excédant 2 mL/min.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même si aucun symptôme n'est présent.

Dose oubliée :

Sans objet.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

- Bien qu'elles soient rares, des réactions allergiques graves peuvent survenir.
- Si vous présentez de la fièvre, des éruptions cutanées, des nausées, des haut-le-cœur, un essoufflement, une baisse de la tension artérielle ou un choc, vous devez cesser l'utilisation d'IMMUNINE VH et communiquer avec votre médecin ou vous rendre au service d'urgence immédiatement.
- Les réactions allergiques légères peuvent être prises en charge avec des antihistaminiques.

Les effets secondaires suivants ont été signalés :

- Réaction allergique
- Maux de tête
 - | Infarctus du myocarde, tachycardie
- Bouffées vasomotrices
 - | Essoufflement
- Éruptions cutanées
 - | Frissons

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'IMMUNINE VH, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

IMMUNINE VH doit être conservé au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C.

Dans le cadre de la durée de stabilité indiquée, IMMUNINE VH peut être conservé temporairement à la température ambiante

(jusqu'à 25 °C) pendant une période pouvant atteindre 3 mois. Noter les périodes de conservation à la température ambiante sous la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Jeter le produit conservé à la température ambiante pendant 3 mois ou plus.

Ne pas employer IMMUNINE VH au-delà de la date de péremption indiquée sur chaque emballage.

La solution reconstituée ne contient aucun agent de conservation et doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Jeter toute portion inutilisée. Ne pas réfrigérer les portions inutilisées.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous pensez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada par l'un des moyens suivants :

- téléphone, au numéro sans frais : 1 866 234-2345
- télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789
- courriel : cadrmc@hc-sc.gc.ca

Courrier postal :

Centre national des effets indésirables
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Division de l'information
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en ligne à l'adresse : www.shirecanada.com ou en communiquant avec le promoteur, Shire Pharma Canada ULC, au : 1-800-268-2772.

Ce dépliant a été préparé par :
Shire Pharma Canada ULC
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : Le 23 avril 2018