

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

IMMUNINE^{MD} VH

Concentré de facteur IX (humain)

Poudre stérile pour solution,

480-720 UI^[1]/5 mL, pour injection intraveineuse

Monographie officinale

Code ATC : B02BD04

Hémostatique

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario)
M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
23 avril 2018

Date de révision :
2023-04-18

Numéro de contrôle de la présentation : À déterminer

IMMUNINE^{MD} est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated.

Takeda^{MD} et le logo de Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

¹ Unité 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.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose omise	2023-02

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	12
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	13
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	14

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	20
14.1	Études cliniques par indication.....	20
15	MICROBIOLOGIE.....	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), est indiqué pour :

- le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques causés par un déficit congénital ou acquis en facteur IX.

1.1 Enfants

On dispose de données limitées chez les enfants.

1.2 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

IMMUNINE VH est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

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

- Allergie connue à l'héparine ou antécédents avérés de thrombocytopenie 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), ne doit être administré que pour la prise en charge d'une hémorragie menaçant le pronostic vital.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 intervention chirurgicale majeure ou d'une hémorragie menaçant le pronostic vital.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hémophilie B

Traitement sur demande :

Le calcul de la dose requise de facteur IX est basé sur l'observation empirique que 1 unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1,1 % de l'activité normale chez les patients de 12 ans et plus.

La dose requise est déterminée au moyen de la formule suivante :

Unités requises = poids corporel (kg) × hausse désirée du taux de facteur IX (%) (UI/dL) × 0,9

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

Le tableau suivant peut orienter la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et d'intervention chirurgicale :

Degré d'hémorragie/ type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur IX requis (% du taux normal) (UI/dL)	Fréquence des doses (heures)/ durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Début d'hémarthrose ou d'hémorragie musculaire ou buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures, pendant au moins 1 journée, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique tel qu'il est indiqué par la douleur soit réprimé ou jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus importants	30-60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou jusqu'au soulagement de la douleur et à la disparition de l'incapacité aiguë.
Hémorragies menaçant le pronostic vital	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace.
Intervention chirurgicale		
Intervention chirurgicale mineure, y compris l'extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures, pendant au moins 1 journée, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Intervention chirurgicale majeure	80-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la

	(périodes pré- et postopératoires)	cicatrisation adéquate de la plaie, et poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours de plus pour maintenir l'activité du facteur IX à un taux de 30 à 60 %.
--	------------------------------------	--

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

Traitement d'entretien préventif

Pour le traitement préventif à long terme des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B grave, les doses habituelles sont de 20 à 40 UI de facteur IX par kg de poids corporel à des intervalles de 3 à 4 jours. Le schéma posologique d'un traitement préventif doit cependant être adapté aux besoins individuels. Le médecin traitant doit donc établir les besoins et fixer la posologie du traitement préventif. Dans certains cas, surtout chez les patients plus jeunes, des doses plus rapprochées ou plus élevées pourraient être nécessaires.

Hémophiles avec inhibiteur de facteur IX

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

D'autres mesures thérapeutiques peuvent s'avérer nécessaires chez les patients avec inhibiteur de type fort répondeur.

4.3 Reconstitution

Tableau 1 – Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
5 mL	5 mL	5 mL	480-720 UI/5 mL

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), doit être reconstitué immédiatement avant l'administration. 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.

4.4 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 VH 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 l'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 ailettes et injecter la solution par voie intraveineuse (sans dépasser la vitesse de 2 mL/min).

Pour la 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 ailettes 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).

4.5 Dose omise

Il faut informer les patients de s'administrer la dose habituelle d'IMMUNINE VH dès qu'ils se rendent compte de l'oubli et d'effectuer les perfusions subséquentes à intervalles réguliers, conformément aux directives posologiques.

5 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) 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 VH supérieures à celles recommandées n'ont pas été caractérisés.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour injection ou perfusion. Fournie avec 5 mL de solvant. Concentré de facteur IX (humain), 480 – 720 UI ^[1] /5 mL	Facteur II, VII et X (< 0,02 UI/1 UI facteur IX), chlorure de sodium, citrate de sodium et Tween 80.

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), est présenté en fiole à dose unique accompagnée 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

¹ Le nombre d'UI de facteur IX est précisé sur l'étiquette des fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

IMMUNINE VH est préparé à partir de grands pools de plasma humain. Par conséquent, il peut contenir les agents étiologiques de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

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

IMMUNINE VH contient moins de 0,1 UI d'héparine par mL. Lors d'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 prophylaxie antithrombotique périopératoire par de l'héparine à faible dose dans les cas où un tel traitement préventif serait aussi indiqué chez des patients ne présentant pas d'anomalie de la coagulation.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets d'IMMUNINE VH sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Hématologique

Étant donné que l'utilisation de concentrés de complexe de facteur IX a 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 effectuée à l'aide de tests biologiques appropriés, en particulier lors de l'administration de ce produit aux patients atteints d'une maladie hépatique, aux patients en période 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 VH 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), le taux de facteur IX ne doit 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 coagulation humain dans le cadre d'une chirurgie majeure –, il convient de surveiller l'apparition d'une CIVD et/ou d'une thrombose.

Immunitaire

Anticorps neutralisants (inhibiteurs) :

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés vers le facteur IX a été signalée chez des patients traités par IMMUNINE VH. Il faut surveiller le développement d'inhibiteurs du facteur IX et les 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 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'inhibiteurs, le traitement par le facteur IX peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. La prise en charge de ces patients doit être confiée à des médecins expérimentés dans les soins aux patients atteints d'hémophilie, et il est recommandé de consulter un centre spécialisé en hémophilie.

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.

Des cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'autres cas graves de réactions d'hypersensibilité ont été signalés avec IMMUNINE VH. 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. Les patients et/ou leurs aidants doivent être informés des signes précoces d'une réaction d'hypersensibilité. Il faut les prévenir 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 pour le traitement de l'état de 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.

Un 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.

Surveillance et tests 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 analyses 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'analyses sanguines pour déceler la présence d'inhibiteurs (**7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir 7.1.1 Femmes enceintes.

- **Fertilité**

Les effets d'IMMUNINE VH sur la fertilité n'ont pas été établis.

Sensibilité/résistance

Teneur en sodium

La teneur en sodium calculée de la préparation d'IMMUNINE VH 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⁺.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation d'IMMUNINE VH chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Les professionnels de la santé doivent évaluer les risques potentiels et ne prescrire IMMUNINE VH qu'en cas d'indication formelle.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'innocuité d'IMMUNINE VH chez les femmes 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 VH.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de nombreux autres médicaments le sont, des précautions devraient être prises.

7.1.3 Enfants

On dispose de données limitées chez les enfants.

7.1.4 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 et/ou recevant le traitement à des doses élevées.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables présentés dans cette section ont été observés dans le cadre de 5 essais cliniques menés sur IMMUNINE (produit renfermant de l'héparine ou non) chez 148 sujets (âgés de 0,6 à 70,2 ans) auxquels 2 807 perfusions ont été administrées.

Tableau 3 – Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Classification par système organique	Effet indésirable (MedDRA, version 18.1)	Fréquence			
		Catégorie par perfusion	Ratio de la fréquence par perfusion (pourcentage)	Catégorie par sujet	Ratio de la fréquence par sujet (pourcentage)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Irritation de la gorge	Rare	3/2 807 (0,11 %)	Peu fréquent	1/148 (0,68 %)
	Douleur oropharyngée	Rare	1/2 807 (0,04 %)	Peu fréquent	1/148 (0,68 %)
	Toux	Rare	1/2 807 (0,04 %)	Peu fréquent	1/148 (0,68 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Rare	1/2 807 (0,04 %)	Peu fréquent	1/148 (0,68 %)
	Prurit	Rare	1/2 807 (0,04 %)	Peu fréquent	1/148 (0,68 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Rare	1/2 807 (0,04 %)	Peu fréquent	1/148 (0,68 %)

Légende : La fréquence des effets indésirables du médicament 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 ($< 1/10\ 000$).

Dans le cadre d'essais cliniques menés 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. Aucun patient n'ayant jamais été traité n'a été inscrit aux essais cliniques sur IMMUNINE.

On a signalé le développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Le profil d'innocuité d'IMMUNINE VH concorde chez les enfants et les adultes. On dispose de données limitées chez les enfants.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voir le [Tableau 3](#), Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, ci-dessus.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Le profil d'innocuité d'IMMUNINE VH concorde chez les enfants et les adultes. On dispose de données limitées chez les enfants.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 18.0) puis, lorsque possible, selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique : inhibition du facteur IX

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

Affections du système nerveux : céphalée

Affections cardiaques : infarctus du myocarde, tachycardie

Affections vasculaires : bouffée congestive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire

Troubles généraux et anomalies au site 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, urticaire, oppression thoracique, hypotension, léthargie, nausées, vomissements, sensation de picotements, paresthésie, agitation, respiration sifflante, sensation de brûlure et de piqûre au point de perfusion

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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), 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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), 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.

10.2 Pharmacodynamie

Le facteur IX est une glycoprotéine constituée d'une seule chaîne, dont la masse moléculaire est d'environ 68 000 daltons. C'est un facteur de coagulation synthétisé par le foie, dont l'activité dépend de la vitamine K. Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation et par le complexe facteur tissulaire-facteur VII dans la voie extrinsèque. Le facteur IX activé, en association avec le facteur VIII activé, active le facteur X. Le facteur X activé transforme à son tour la prothrombine en thrombine. Cette dernière transforme enfin le fibrinogène en fibrine, qui forme un caillot. L'hémophilie B est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine lié au sexe causé par un déficit en facteur IX, qui entraîne des hémorragies abondantes dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou à la suite de blessures par accident ou d'interventions chirurgicales. Le traitement substitutif fait augmenter les taux plasmatiques de facteur IX, ce qui permet de corriger temporairement le déficit et de réduire la tendance aux hémorragies.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres de récupération *in vivo* et la demi-vie ont été évalués lors d'une étude internationale croisée, contrôlée et prospective menée 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 moyenne observée était de 17,42 h pour IMMUNINE VH et de 18,77 h pour BEBULIN VH, tandis que le taux moyen de récupération *in vivo* était de 0,92 % par UI de facteur IX administré par kg de poids corporel pour IMMUNINE VH, ce qui correspond à un taux de récupération de 41 % comparativement à 1,02 % pour BEBULIN VH. 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Lorsqu'il est conservé entre +2 °C et +8 °C (+35 °F et +46 °F), IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), 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 maximale de 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 ([4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

Le produit doit être inspecté visuellement avant la reconstitution et l'administration. La poudre lyophilisée ou le solide friable doit être de couleur blanche ou jaune pâle. 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 après la reconstitution; communiquez avec le Service à la clientèle de Takeda.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Concentré de facteur IX (humain)

Nom chimique : Sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le facteur IX de 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 de structure : 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 physicochimiques : 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.

Norme pharmaceutique : Monographie officinale

Caractéristiques du produit :

IMMUNINE VH, concentré de facteur IX (humain), 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.

IMMUNINE VH est un concentré de facteur IX hautement purifié ne contenant que des traces d'autres facteurs de coagulation (jusqu'à 0,02 UI de facteurs II, VII et X par UI de facteur IX). Aucun effet indésirable thrombotique 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, 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-PCR².

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 plasma³), ainsi que pour la fabrication du produit (p. ex., étapes de suppression et d'inactivation des virus).

Inactivation virale

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 pour les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes atteintes d'immunodéficience ou d'érythroïtose accrue (p. ex., anémie hémolytique).

Des signes ou des symptômes de certaines infections virales, notamment d'hépatite non A, non B, peuvent se manifester chez les personnes qui reçoivent des perfusions de sang ou de dérivés du plasma.

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

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 :

² 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 l'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.

³ 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.

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 (VPR, un virus enveloppé à ADN comme modèle du virus de l'hépatite B), virus de la diarrhée virale des bovins (VDVB, 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 VH 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 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).

Tableau 4 – Études de validation des virus – Tableau sommaire

Intermédiaire (étape)	Facteur de réduction en log ₁₀					
	VIH-1	VHA	VPR	VDVB	VMS ⁴	PVB-19
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 ⁵	> 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

⁴ Le VMS n'est cependant pas un modèle approprié du PVB-19 pour les étapes du traitement thermique, car le VMS est considérablement plus résistant à la chaleur que le PVB-19, 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.

⁵ Dans le cas du VIH-1 et du VDVB, les facteurs de réduction ne s'appliquent qu'au traitement par P80.

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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Déficit congénital sévère en facteur IX

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour un déficit congénital sévère en facteur IX (≤ 1 % d'activité résiduelle du facteur IX)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
IMAG-036 sans héparine	Étude prospective, contrôlée, avec répartition aléatoire et permutation	Concentré de facteur IX [humain] traité à la vapeur, IMMUNO, IMMUNINE ^{MD} vs BEBULIN (médicament témoin) Perfusions de 50,0 à 70,0 UI/kg de poids corporel; i.v.	26	10 à 53 ans	Masculin

Résultats de l'étude

Pour les résultats de l'étude IMAG-036, résumant les paramètres pharmacocinétiques d'IMMUNINE VH sans héparine, voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Les études de toxicité subaiguë et chronique 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 par voie 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**IMMUNINE^{MD} VH
Concentré de facteur IX (humain)**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **IMMUNINE VH** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IMMUNINE VH**.

Pour quoi IMMUNINE VH est-il utilisé?

- 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.

Comment IMMUNINE VH agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients dans IMMUNINE VH?

Ingrédients médicinaux : 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)

Ingrédients non médicinaux : facteurs II, VII et X (< 0,02 UI/1 UI de facteur IX), chlorure de sodium, citrate de sodium et eau stérile pour injection, Tween 80

IMMUNINE VH est disponible sous les formes posologiques suivantes :

IMMUNINE VH est une poudre stérile lyophilisée offerte dans une fiole à dose unique accompagnée 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.

Ne prenez pas IMMUNINE VH si :

- vous présentez une CIVD ou une hyperfibrinolyse; ou
- vous présentez une allergie connue à l'héparine ou des antécédents de thrombocytopénie causée par l'héparine; ou
- vous présentez des réactions d'hypersensibilité pendant l'administration d'IMMUNINE VH;
ou

- vous êtes enceinte ou vous allaitez (uniquement en cas de nécessité évidente); ou
- vous avez récemment subi un infarctus du myocarde, un AVC ou des événements thromboemboliques.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IMMUNINE VH. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment 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.

Autres mises en garde à connaître :

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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec IMMUNINE VH :

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

Comment prendre IMMUNINE VH :

Voir Dose habituelle.

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.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'IMMUNINE VH, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il faut informer les patients de s'administrer la dose habituelle d'IMMUNINE VH dès qu'ils se rendent compte de l'oubli et d'effectuer les perfusions subséquentes à intervalles réguliers, conformément aux directives posologiques.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IMMUNINE VH?

En prenant IMMUNINE VH, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

- Bien qu'elles soient rares, des réactions allergiques graves peuvent survenir.
- Si vous présentez de la fièvre, des éruptions cutanées, urticaire, sensation de picotement, 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.
- De brûlure et de piqûre au point de perfusion.

Les effets secondaires suivants ont été signalés :

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

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.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'IMMUNINE VH, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant (www.takeda.com/fr-ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 2023-04-18

IMMUNINE^{MD} est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated. Takeda^{MD} et le logo de Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.