

Renseignements importants sanctionnés par Santé Canada à propos de l'innocuité de Gamunex[®] (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %)

Le 19 octobre 2005

Destinataire : Chef du personnel médical de l'hôpital

Veillez remettre le présent avis à la banque de sang, à la pharmacie de l'hôpital, au personnel concerné des services de médecine transfusionnelle, d'immunologie, d'hématologie, d'oncologie, de neurologie, de rhumatologie, de pédiatrie, de néphrologie, d'infectiologie, de dermatologie, de médecine interne, d'obstétrique, de gynécologie et de médecine familiale, ainsi qu'aux autres professionnels intéressés, et AFFICHER L'AVIS DANS VOTRE ÉTABLISSEMENT.

Objet : Association de Gamunex[®] (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %) à des réactions hémolytiques

Talecris Biotherapeutics, Inc., en collaboration avec Santé Canada, informe les professionnels de la santé de la réception de rapports spontanés d'effets indésirables, soit de présomption d'anémie hémolytique, d'hémolyse ou de réaction hémolytique ayant un lien temporel avec l'utilisation de Gamunex[®]. Gamunex[®] est indiqué pour le traitement de l'immunodéficience humorale primaire, du purpura thrombocytopénique idiopathique, de la greffe de moelle osseuse allogénique et de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez les enfants. Des réactions ont été signalées quand le produit avait été administré dans ses indications approuvées et contre d'autres troubles médicaux.

- Des cas d'anémie hémolytique, d'hémolyse et de réaction hémolytique, exigeant parfois une transfusion sanguine, ont été signalés en association avec l'utilisation de Gamunex[®].
- Les publications médicales font état de cas d'anémie hémolytique associée à diverses immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV), surtout quand elles étaient administrées à fortes doses.
- Les patients qui reçoivent un traitement par une IgIV doivent être observés pendant plusieurs jours après la perfusion pour déceler les signes et symptômes d'hémolyse. Le diagnostic doit être confirmé et il faut entreprendre un traitement convenable.

Les publications médicales font état de cas d'anémie hémolytique associée à diverses immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV), surtout quand elles étaient administrées à fortes doses¹⁻⁵. Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et entraîner le recouvrement des globules rouges d'immunoglobuline *in vivo*, ce qui cause un test de Coombs direct positif et, dans de rares cas, une hémolyse, par suite de l'augmentation de la séquestration des globules rouges. Dans la plupart des cas signalés dans les publications, il y a des preuves objectives d'anémie hémolytique (démonstration d'une baisse de l'hémoglobine ≥ 4 g/dL, d'augmentation de la bilirubine ou de la LDH, de dosage de l'haptoglobine donnant un résultat faible ou négatif quelques heures ou quelques jours après le traitement par l'IgIV), ainsi que des signes de la présence d'isoanticorps de groupes sanguins pouvant être élus¹⁻¹². Depuis de 1^{er} septembre 2003, 26 cas de réactions hémolytiques présumées associées à Gamunex[®] ont été signalés à l'échelle mondiale (20 au Canada), ce qui correspond à un taux de déclaration de 0,04 % pour une exposition totale de 58 949 années-patients. L'analyse des cas présumés d'anémie hémolytique, d'hémolyse et de réactions hémolytiques signalés en association à Gamunex[®] indique que l'étiologie peut comprendre une combinaison de divers facteurs. Les cas signalés révèlent que certains de ces patients avaient reçu des doses supérieures à celles recommandées dans le feuillet d'emballage. Beaucoup de ces cas comportent la présence d'autres facteurs de risque d'anémie hémolytique, dont le traitement

par un antibiotique, le rejet d'un greffon rénal, les transfusions sanguines multiples, les antécédents d'anémie hémolytique idiopathique, la microsphérocytose héréditaire, les antécédents de transfusions sanguines incompatibles et les antécédents de troubles auto-immuns. Dans les cas où le délai entre la perfusion et les réactions hémolytiques était précisé, les réactions hémolytiques signalées étaient la plupart du temps survenues dans les trois jours suivant la perfusion de Gamunex®. Dans tous les cas où le numéro de lot de Gamunex® était donné, les titres d'isoanticorps correspondant étaient à l'intérieur des limites prescrites par la Pharmacopée européenne pour les IgIV.

Dans environ la moitié des cas signalés, aucun traitement de l'anémie n'est mentionné. Le reste des cas ont été traités par une transfusion sanguine, des corticostéroïdes ou une plasmaphérèse.

Quand les données de laboratoire ou cliniques évoquent une anémie hémolytique, il faut faire des tests convenables pour confirmer le diagnostic. Ces tests sont le dosage de la bilirubine sérique non conjuguée, le dosage de l'haptoglobine sérique, le test de Coombs direct et le dosage de la LDH sérique. Dans 12 des 26 cas (46 %), il n'y avait pas de données confirmant un diagnostic d'anémie hémolytique. Le traitement doit être choisi en fonction de l'état clinique du patient.

La détermination des taux de déclaration sur la foi des cas signalés de façon spontanée après la commercialisation sous-estime en général les risques associés aux traitements médicamenteux.

Talecris et Santé Canada comptent sur les professionnels de la santé pour signaler à Bayer Inc., distributeur et importateur canadien du produit, ou à Santé Canada, aux adresses ci-dessous, tout cas d'anémie hémolytique ou d'autres réactions indésirables graves et/ou inattendues qui surviennent chez des patients traités par Gamunex®.

Innocuité des médicaments et information médicale

Bayer Inc.

77 Belfield Road

Toronto (Ontario) M9W 1G6

Tél. : 1 800 265-7382

Télec. : 1 866 232-0565

Pour signaler tout effet indésirable présumé :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice d'adresse : 0701C

OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Tél. : (613) 957-0337 ou téléc. : (613) 957-0335

Pour signaler un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer sans frais :

Tél. : 866 234-2345

Télec. : 866 678-6789

cadmp@hc-sc.gc.ca

Pour toute autre question :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca

Tél. : (613) 954-6522

Télec. : (613) 952-7738

Le formulaire de déclaration des EI et les lignes directrices sur la déclaration des EI se trouvent dans le site Web de Santé Canada ainsi que dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

Votre engagement professionnel est important pour le bien-être de vos patients, car il contribue à la détection précoce des effets indésirables et à l'utilisation judicieuse des médicaments. Nous devons avoir des renseignements détaillés pour pouvoir évaluer l'importance de l'effet indésirable survenu en association à Gamunex®.

Talecris, de concert avec Santé Canada, a mis à jour la monographie de produit de Gamunex®. La monographie de produit intégrale de Gamunex® sera affichée à l'adresse www.gamunex.ca.

Pour tout autre renseignement sur Gamunex®, veuillez communiquer avec le Service de l'information médicale de Bayer au 1 800 265-7382.

Veuillez agréer nos salutations distinguées.

Le vice-président, Affaires médicales et cliniques,



Gerald L. Klein, M.D.
TALECRIS BIOTHERAPEUTICS, INC.

Références

1. Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC, Fulton DR, Berkman EM. Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;120(6):926-8.
2. Kluge A, Dopfer R, Pfeiffer-Wolf I, Roelcke D. Immunoglobulin high-dose therapy: RBC-alloantibodies in commercial preparations and haemolytic anaemia: a case report. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:474-5.
3. Nakamura S, Yoshida T, Ohtake S, Matsuda T. Hemolysis due to high-dose intravenous gammaglobulin treatment for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1986;76(2-3):115-8.
4. Okubo S, Ishida T, Yasunaga K. Hemolysis after intravenous immune globulin therapy: relation to IgG subclasses of red cell antibody. *Transfusion* 1990;30(5):436-8.
5. Salama A, Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. *Lancet* 1983;2(8343):193-5.
6. Brox AG, Cournoyer D, Sternbach M, Spurl G. Hemolytic anemia following intravenous gamma globulin administration. *Am J Med* 1987;82(3 Spec No):633-5.
7. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26(5):410-2.
8. Nakagawa M, Watanabe N, Okuno M, Kondo M, Okagawa H, Taga T. Severe hemolytic anemia following high-dose intravenous immunoglobulin administration in a patient with Kawasaki disease. *Am J Hematol* 2000;63(3):160-1.
9. Nicholls MD, Cummins JC, Davies VJ, Greenwood JK. Haemolysis induced by intravenously-administered immunoglobulin. *Med J Aust* 1989;150(7):404-6.
10. Robertson VM, Dickson LG, Romond EH, Ash RC. Positive antiglobulin tests due to intravenous immunoglobulin in patients who received bone marrow transplant. *Transfusion* 1987;27(1):28-31.
11. Strobel E, Wullenweber J, Peters J. [Detection and side effects of isoantibodies in intravenously administered immunoglobulin preparations]. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995;22(1):31-5.
12. Wilson JR, Bhoopalam H, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20(9):1142-5.

