MONOGRAPHIE DE PRODUIT

GamaSTAN®

Immunoglobuline humaine

Solution injectable, 15 à 18 % de protéine

Norme du fabricant

Immunothérapie passive

Fabrication :
Grifols Therapeutics LLC
8368 US 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord
27520

Distribution et importation :
Grifols Canada Ltée.
5060 Spectrum Way
Bureau 405
Mississauga, Ontario
L4W 5N5

Date d'approbation initiale :
12 juin 1974

Date de révision :
13 mars 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 218627

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.....5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....9
SURDOSAGE.....11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....11
RANGEMENT ET STABILITÉ.....12
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....12

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....13
ESSAIS CLINIQUES.....14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....14
TOXICOLOGIE.....14
RÉFÉRENCES.....16

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....17

GamaSTAN®

Immunoglobuline humaine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
injection intramusculaire	solution injectable, 15 à 18 % de protéine	*Une liste complète figure à la rubrique* PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

GamaSTAN® est une solution stérile d'immunoglobulines devant être administrée par voie intramusculaire. Il ne contient pas d'agent de conservation. GamaSTAN® est préparé à partir de pools de plasma humain provenant de donneurs sains par une combinaison de fractionnement de Cohn, de précipitation et filtration du caprylate, d'incubation avec caprylate, de chromatographie sur résine échangeuse d'anions et nanofiltration. GamaSTAN® est une solution contenant de 15 à 18 % de protéine dans de 0,16 à 0,26 M de glycine et dont le pH se situe entre 4,1 et 4,8. C'est un liquide d'apparence claire à opalescente dont la couleur peut varier d'incolore à jaune ou brun pâle.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'immunisation passive doit être envisagée quand on ne dispose pas de vaccins pour l'immunisation active ou quand un vaccin n'a pas été administré avant l'exposition à l'agent infectieux ou est contre-indiqué (1). Les indications de GamaSTAN® sont comme suit.

Hépatite A

GamaSTAN est indiqué à des fins prophylactiques après une exposition à l'hépatite A. GamaSTAN® est surtout utile à titre prophylactique quand il est administré avant ou peu après l'exposition à l'hépatite A. GamaSTAN® n'est pas indiqué chez les personnes présentant des signes cliniques d'hépatite A ni chez celles y ayant été exposées depuis plus de 2 semaines.

Rougeole

GamaSTAN® est indiqué pour prévenir la rougeole ou en modifier le cours chez les personnes susceptibles y ayant été exposées moins de 6 jours auparavant (2). Une personne est susceptible si elle n'a pas été vaccinée et n'a jamais eu la rougeole. GamaSTAN® peut être particulièrement indiqué chez les sujets susceptibles habitant avec des personnes atteintes de rougeole, surtout les enfants de moins d'un an, car c'est à cet âge que le risque de complications est le plus grand (2). GamaSTAN® et le vaccin antirougeoleux ne doivent pas être administrés en même temps (2). Un enfant de plus de 12 mois ayant reçu GamaSTAN® doit recevoir le vaccin antirougeoleux environ 5 mois plus tard, une fois que les anticorps anti-rougeole sont disparus, à condition que le vaccin ne soit pas contre-indiqué (1).

Si un enfant susceptible et présentant un déficit immunitaire est exposé à la rougeole, il doit recevoir GamaSTAN® sur-le-champ (3). On peut aussi envisager administrer l'immunoglobuline humaine aux personnes présentant un grave déficit immunitaire qui sont exposées à la rougeole, peu importe leur état vaccinal. Il ne faut pas administrer le vaccin antirougeoleux ni aucun autre vaccin à virus vivant aux enfants présentant un déficit immunitaire (4).

Varicelle

GamaSTAN est indiqué pour modifier le cours de la varicelle. L'administration d'immunoglobulines humaines anti-varicelle-zona est la meilleure façon d'obtenir une immunisation passive contre la varicelle en présence d'un déficit immunitaire. Faute d'immunoglobulines humaines anti-varicelle-zona, GamaSTAN® peut aussi modifier le cours de la varicelle s'il est administré sans tarder (5).

Rubéole

GamaSTAN est indiqué pour modifier le cours de la rubéole chez les femmes qui y ont été exposées et qui ne veulent pas envisager un avortement thérapeutique. Certaines études donnent à penser que GamaSTAN® pourrait réduire le risque d'infection et de lésions fœtales chez les femmes susceptibles ayant été exposées à la rubéole. Par conséquent, GamaSTAN® pourrait être utile chez les femmes qui ne veulent pas envisager un avortement thérapeutique (3). Il ne faut pas administrer systématiquement GamaSTAN® au début de la grossesse pour prévenir la rubéole chez les femmes qui n'y ont pas été exposées.

CONTRE-INDICATIONS

- GamaSTAN® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique

- PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- GamaSTAN® ne doit pas être administré aux personnes présentant un déficit isolé en immunoglobulines A (IgA), car ces personnes peuvent produire des anticorps anti-IgA, ce qui entraînerait des réactions anaphylactiques au moment de l'administration ultérieure de produits sanguins contenant des IgA (7).
- GamaSTAN® ne doit pas être administré aux patients présentant une thrombocytopénie grave ou un trouble de la coagulation constituant une contre-indication aux injections par voie intramusculaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- Injecter par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée (voir
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités).
- Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus (voir
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités).
- Des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'immunoglobulines, tous types confondus, et la survenue d'événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse. Il faut donc user de prudence lors de la prescription et l'administration d'immunoglobulines. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus. Les facteurs de risque liés aux événements thromboemboliques sont, entre autres : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, thrombophilie acquise ou héréditaire, périodes prolongées d'immobilisation, hypovolémie grave, maladies caractérisées par une augmentation de la viscosité sanguine ou par une hypercoagulation, utilisation d'œstrogènes, sondes veineuses centrales à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire (voir la sous-rubrique Événements thromboemboliques).

Généralités

GamaSTAN® ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée en raison du risque de réactions graves. L'injection doit être donnée par voie intramusculaire, et il faut tirer sur le piston de la seringue avant l'injection pour s'assurer que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin.

Bien que l'administration par voie intramusculaire de préparations d'immunoglobulines entraîne rarement des réactions généralisées, on doit avoir de l'adrénaline à portée de la main pour contrer les réactions allergiques aiguës.

GamaSTAN® est fabriqué à partir de plasma humain, il risque de transmettre aux patients des agents infectieux (p. ex., des virus, l'agent responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [vMCJ] et, en théorie, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJ]), malgré les étapes qui visent à réduire ce risque. GamaSTAN est obtenu par purification du plasma humain de donneurs sains. Lorsque des patients reçoivent des produits médicinaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par les agents pathogènes qui leur seraient ainsi transmis ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce : (1) aux contrôles épidémiologiques effectués dans la population de donneurs, à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical; (2) de la détection des marqueurs d'infection virale dans chacun des échantillons prélevés et des pools des plasmas; et (3) aux procédés de fabrication éprouvés permettant d'inactiver ou d'éliminer les agents pathogènes.

DANS TOUS LES CAS, si le médecin croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par l'entremise du produit, lui ou un autre pourvoyeur de soins doit en informer Grifols Canada ltée en composant le 1 866-482-5226.

Avant de prescrire ou d'administrer le produit à un patient, le médecin doit lui parler des risques et des avantages qui y sont associés.

Événements thromboemboliques

Des preuves cliniques font état d'un lien entre l'administration d'immunoglobulines, tous types confondus, et la survenue d'événements thromboemboliques tels que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse.

Étant donné qu'une thrombose peut survenir en l'absence de facteurs de risque connus, il faut user de prudence lors de la prescription et de l'administration d'immunoglobulines. Le médicament doit être administré à la concentration la plus faible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Les patients doivent être bien hydratés avant l'administration.

On doit envisager d'effectuer une évaluation de la viscosité sanguine au début du traitement chez les patients exposés à un risque d'hyperviscosité, y compris ceux présentant des cryoglobulines, une chylomicronémie à jeun/un taux nettement élevé de triacylglycérols (triglycérides) ou une gammopathie monoclonale. Les signes et symptômes de thrombose et de viscosité sanguine devraient faire l'objet d'une surveillance chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

Les facteurs de risque liés aux événements indésirables thromboemboliques sont, entre autres : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, thrombophilie acquise ou héréditaire, périodes prolongées d'immobilisation, hypovolémie grave, maladies caractérisées par une augmentation de la viscosité sanguine ou par une hypercoagulation, utilisation d'œstrogènes, sondes veineuses centrales à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire.

Réactions d'hypersensibilité

Les patients présentant une hypersensibilité connue aux préparations d'immunoglobulines sont exposés à un risque élevé d'hypersensibilité grave et de réactions anaphylactiques. Administrer GamaSTAN® avec prudence aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques généralisées à la suite de l'administration de préparations d'immunoglobulines humaines. Il faut garder de l'épinéphrine à portée de la main pour faire céder une éventuelle réaction d'hypersensibilité grave aiguë.

Il ne faut pas effectuer de tests cutanés. Chez la plupart des êtres humains, l'injection intradermique d'une solution concentrée et tamponnée de gammaglobulines cause une réaction inflammatoire locale pouvant être interprétée à tort comme une réaction allergique positive. Cette inflammation n'est en fait pas de nature allergique : il s'agit plutôt d'une irritation localisée d'origine chimique. S'il interprète mal le résultat d'un tel test, le médecin pourrait renoncer à administrer des immunoglobulines humaines à un patient qui en a grandement besoin et qui, en réalité, n'y est pas allergique.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune femme enceinte n'a reçu GamaSTAN® au cours des essais cliniques. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée sur GamaSTAN®. On ne sait pas s'il peut porter atteinte au fœtus ou entraver la reproduction. GamaSTAN® ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Femmes qui allaitent

Comme il se peut que GamaSTAN® ait des effets inconnus chez les nourrissons de mères qui le reçoivent, il faut décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement par GamaSTAN® en tenant compte de l'importance du traitement par GamaSTAN® pour la mère et du risque possible pour l'enfant.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de GamaSTAN® chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de GamaSTAN® chez les personnes âgées n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aucune épreuve n'est nécessaire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables suivantes ont été observées après l'approbation de GamaSTAN®. Étant donné que ces réactions sont signalées sur une base volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière sûre leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Douleur et sensibilité à la pression au point d'injection, urticaire et œdème de Quincke peuvent survenir. Parmi les patients traités par GamaSTAN®, des réactions allergiques ou d'hypersensibilité, dont des cas d'anaphylaxie, ont été signalées. Des réactions anaphylactiques ont déjà été signalées, bien que rarement, à la suite de l'injection de préparations d'immunoglobulines humaines. Une anaphylaxie est plus susceptible de survenir si GamaSTAN® est administré par voie intraveineuse. GamaSTAN® doit donc être administré par voie intramusculaire seulement.

Les effets indésirables suivants sont ceux qui ont été le plus souvent signalés après la commercialisation.

Tableau 2 – Réactions indésirables survenues après la commercialisation

Troubles généraux et au point d'injection	Réactions au point d'injection*, fatigue, pyrexie
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique**, hypersensibilité**
Troubles du système nerveux	Céphalées
Troubles gastro-intestinaux	Nausées

* Ces réactions se sont manifestées par la douleur, l'inflammation, et l'hémorragie

** Ces réactions se sont manifestées par des éruptions cutanées, des bouffées vasomotrices, l'urticaire. l' Œdème de Quincke et une dyspnée**.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Vaccins à virus vivants	T	Les anticorps que contiennent les préparations de globulines peuvent entraver la réaction aux vaccins à virus vivants, dont les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la polyomyélite et la rubéole (1).	Ces vaccins ne doivent être administrés qu'environ 5 à 6 mois après l'administration de GamaSTAN® (1).

Légende : T = théorique

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction connue.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction connue.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Aucune interaction connue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Injecter par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Hépatite A

La dose de GamaSTAN® recommandée est de 0,1 mL/kg pour les personnes exposées à des cas d'hépatite A à la maison ou en milieu hospitalier.

Les doses de GamaSTAN® ci-dessous sont recommandées pour les personnes qui prévoient se rendre dans un pays où l'hépatite A est courante (8).

Durée du séjour	Dose
Jusqu'à 1 mois	0,1 mL/kg
Jusqu'à 2 mois	0,2 mL/kg
2 mois ou plus	Répéter la dose de 0,2 mL/kg tous les 2 mois

Rougeole

Il faut administrer GamaSTAN® à raison de 0,25 mL/kg pour prévenir la rougeole ou en modifier le cours chez les personnes susceptibles y ayant été exposées depuis moins de 6 jours (1,2). Si un enfant susceptible et présentant un déficit immunitaire est exposé à la rougeole, il doit recevoir GamaSTAN® sur-le-champ à raison de 0,5 mL/kg (dose maximale : 15 mL) (3). Chez les personnes exposées qui présentent une affection maligne sous-jacente, l'immunoglobuline humaine doit être administrée à raison de 0,5 mL/kg, jusqu'à concurrence de 15 mL (1).

Varicelle

Faute d'immunoglobulines humaines anti-varicelle-zona, GamaSTAN® peut aussi modifier le cours de la varicelle s'il est administré sans tarder à raison de 0,6 à 1,2 mL/kg (5).

Rubéole

Certaines études donnent à penser que GamaSTAN® pourrait réduire le risque d'infection et de lésions fœtales chez les femmes susceptibles ayant été exposées à la rubéole. Par conséquent, GamaSTAN®, administré à raison de 0,55 mL/kg, pourrait être utile chez les femmes qui ne veulent pas envisager un avortement thérapeutique (3).

Administration

GamaSTAN® s'administre par voie intramusculaire (voir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités), de préférence dans la partie antérolatérale du haut de la cuisse ou dans le muscle deltoïde du bras. Les injections ne doivent pas être systématiquement administrées dans la région fessière en raison du risque de lésion du nerf sciatique. Les doses de plus de 10 mL doivent être fractionnées et injectées à divers endroits de façon à réduire la douleur locale. Le muscle doit être choisi pour chaque patient en fonction du volume de solution à administrer. Si un très grand volume de solution ou plusieurs injections sont administrés dans la région fessière, il faut ABSOLUMENT éviter la région centrale : le quadrant supérieur externe est la seule région acceptable (9).

Si l'administration d'un vaccin contre l'hépatite A est recommandée en même temps que GamaSTAN®, il faut administrer les deux simultanément, mais sur des régions anatomiques différentes.

Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution et le contenant le permettent. GamaSTAN® est un liquide d'apparence claire ou légèrement opalescente dont la couleur peut varier d'incolore à jaune ou brun pâle.

Des facteurs indépendants de la volonté du fabricant peuvent réduire l'efficacité de ce produit ou même entraîner un effet délétère après son utilisation. Ces facteurs comprennent un rangement ou une manutention non appropriés du produit après livraison, le diagnostic, la posologie, le mode d'administration et les différences biologiques entre les patients. Étant donné ces facteurs, il est important de se conformer exactement aux directives concernant le rangement et l'administration.

Reconstitution

Aucune reconstitution n'est nécessaire.

SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible, mais l'expérience de l'administration d'autres préparations d'immunoglobulines semble indiquer que les seules manifestations seraient une douleur et une sensibilité à la pression au point d'injection.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'immunisation passive conférée par GamaSTAN® modifie le cours de l'hépatite A, et prévient la rougeole ou en modifie le cours. Les titres d'anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) dans GamaSTAN® n'étant pas normalisés, il ne doit pas être administré pour la prophylaxie de l'hépatite virale de type B. L'administration d'immunoglobulines humaines anti-hépatite B, souvent en association au vaccin anti-hépatite B, est la meilleure façon de prévenir l'hépatite B (8). GamaSTAN® n'est pas susceptible d'être utile après l'exposition à l'hépatite C (1).

GamaSTAN® peut être utile chez les femmes qui ont été exposées à la rubéole au cours des trois premiers mois de la grossesse et qui ne veulent pas envisager un avortement thérapeutique (3). L'administration de GamaSTAN® peut aussi être envisagée en présence d'un déficit immunitaire pour l'immunisation passive contre la varicelle faute d'immunoglobulines humaines anti-varicelle-zona (5).

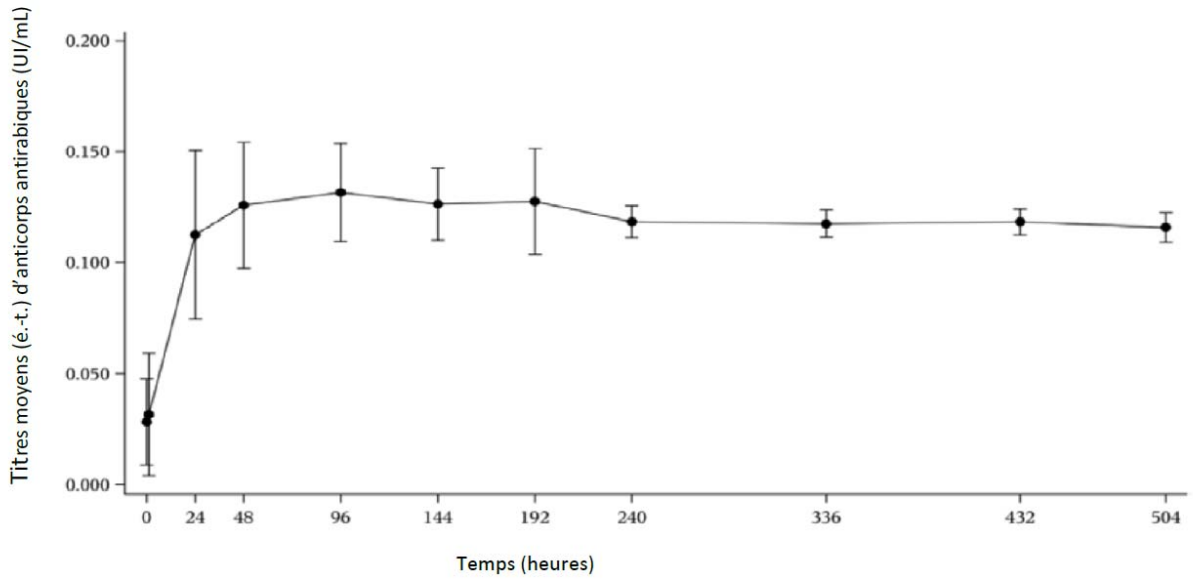
GamaSTAN® n'est pas indiqué pour la prophylaxie systématique et le traitement de la rubéole, de la poliomyélite, des oreillons ni de la varicelle. Il n'est pas non plus indiqué contre l'allergie ou l'asthme chez les patients dont les taux d'immunoglobulines sont normaux (3).

Pharmacodynamique

Voir Mécanisme d'action.

Pharmacocinétique

Lors d'une étude clinique réalisée chez 12 volontaires sains ayant reçu par voie intramusculaire 20 UI/kg d'HyperRAB® 300 (immunoglobuline antirabique humaine), des anticorps neutralisants antirabiques conférant une protection passive étaient décelables dès le lendemain et le sont restés pendant les 21 jours qu'a duré la période de suivi. Le procédé de fabrication et les contrôles d'HyperRAB® 300 sont les mêmes que ceux utilisés pour GamaSTAN, à l'exception du fait que le matériau initial (plasma) présente un taux plus élevé d'un anticorps spécifique (anticorps antirabique). Le graphique ci-dessous rend compte des titres moyens d'anticorps dirigés contre le virus de la rage, exprimés en UI/mL, mesurés pendant la période de suivi de 21 jours et montre bien qu'ils sont demeurés stables pendant tout ce laps de temps.



Graphique : Courbe des titres moyens (écart-type) d'anticorps antirabiques (UI/mL) en fonction du temps après l'injection par voie intramusculaire d'une seule dose de 20 UI/kg d'HyperRAB® 300

Durée de l'effet

Le taux maximal d'immunoglobulines G est atteint environ 2 jours après l'injection intramusculaire de l'immunoglobuline humaine GamaSTAN® (10). La demi-vie des IgG dans la circulation est de 23 jours quand les taux d'IgG sont normaux (11).

RANGEMENT ET STABILITÉ

Conserver entre 2 et 8 ºC. Ne pas congeler. Ne pas administrer après la date de péremption. Les flacons sont à usage unique. Jeter les flacons dont le bouchon a été perforé.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GamaSTAN® contient de 15 à 18 % d'immunoglobuline humaine comme principe actif. Il contient aussi de 0,16 à 0,26 M de glycine.

GamaSTAN® peut être présenté dans des flacons à usage unique de 2 mL et 10 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Marque nominative : GamaSTAN®

Dénomination commune : Immunoglobuline humaine

Caractéristiques

GamaSTAN® est une solution contenant de 15 à 18 % de protéine dans de 0,16 à 0,26 M de glycine et dont le pH se situe entre 4,1 et 4,8. Il ne contient pas d'agent de conservation.

Mesures de sécurité contre les agents pathogènes

Lorsque des patients reçoivent des produits médicinaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par les agents pathogènes qui leur seraient ainsi transmis ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce aux contrôles épidémiologiques effectués dans la population de donneurs, à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical, aux épreuves auxquelles est soumis chacun des échantillons prélevés et des pools des plasmas, et aux mesures prises pendant la fabrication pour inactiver ou éliminer les agents pathogènes.

Le procédé de fabrication de GamaSTAN® comporte plusieurs mesures permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus. Les principales sont les suivantes :

- Précipitation du caprylate et filtration en profondeur
- Incubation avec caprylate
- Filtration en profondeur
- Chromatographie sur colonne
- Nanofiltration
- Incubation dans le contenant final à un pH faible.

Pour fournir une garantie supplémentaire de l'innocuité du produit final à l'égard des agents pathogènes, la capacité du procédé de fabrication de GamaSTAN® à inactiver ou à éliminer les virus a été démontrée dans le cadre d'études de laboratoire à ajout connu réalisées sur un modèle à échelle réduite du procédé comportant l'utilisation d'une vaste gamme de virus dotés de propriétés physicochimiques variées.

Ensemble, les mesures mentionnées précédemment font en sorte que le produit final est assorti d'une marge d'innocuité considérable en ce qui a trait au risque de transmission de virus infectieux.

La technique chromatographique et celle reposant sur le caprylate ont également été examinées afin de vérifier si elles permettent effectivement de réduire l'infectiosité d'un agent expérimental mis en cause dans des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et qui est considéré comme un modèle pour les agents causant la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Ces études ont confirmé avec un degré raisonnable de certitude qu'une infectiosité légère des agents qui causent la vMCJ et la MCJ, advenant que les matières premières en contiennent, serait éliminée pendant les procédés de fabrication faisant appel à la chromatographie et au caprylate.

ESSAIS CLINIQUES

Bien qu'aucun essai structuré sur l'innocuité et l'efficacité de GamaSTAN® n'ait été mené, l'efficacité clinique de l'immunoglobuline humaine dans un certain nombre de situations cliniques est bien établie. Pour obtenir des renseignements sur l'efficacité et l'innocuité dans diverses indications, consulter la plus récente édition du *Guide canadien d'immunisation*.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

L'effet du traitement par solvant/détergent sur les propriétés pharmacocinétiques de l'immunoglobuline humaine a été étudié chez des lapins et des singes rhésus. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les produits traités par solvant/détergent et ceux non traités par solvant/détergent pour ce qui est du délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}), de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), de la demi-vie ($t_{½}$) et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques.

Pharmacologie chez l'être humain

Voir la PARTIE I :

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë et subaiguë de l'immunoglobuline humaine traitée par solvant/détergent a été évaluée chez des rats et des lapins. Chez eux, la DL_{50} du produit traité par solvant/détergent administré par voie intramusculaire a été de plus de 2,4 mL (396 mg/kg). Ces valeurs indiquent que la marge d'innocuité est large par comparaison à la dose clinique de 0,133 mL (21,9 mg)/kg.

Toxicité chronique

L'administration répétée à des rats et des lapins à des doses environ neuf fois plus élevées que les doses cliniques n'a pas produit d'effet toxique ayant une portée clinique.

Toxicologie de la reproduction

GamaSTAN® n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction animale.

RÉFÉRENCES

1. CCNI, *Guide canadien d'immunisation*(version actuelle) : Comité consultatif national de l'immunisation. Consulté en ligne en janvier 2018.

2. CDC. Measles, mumps, and rubella - vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998;47(RR-8):1-58.

3. AAP. Passive immunization. In: Pickering LK, editor. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. pp. 53-66.

4. Bruton OC. Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952;9(6):722-8.

5. Gershon AA, Piomelli S, Karpatkin M, Smithwick E, Steinberg S. Antibody to varicella-zoster virus after passive immunization against chickenpox. J Clin Microbiol 1978;8(6):733-5.

6. CDC. Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1993;42(RR-4):1-18.

7. Fudenberg HH. Sensitization to immunoglobulins and hazards of gamma globulin therapy. In: Merler E, editor. Immunoglobulins: biological aspects and clinical uses. Washington, DC: Nat Acad Sci; 1970. pp. 211-20.

8. CDC. Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1990;39(RR-2):1-26.

9. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physician (AAFP). MMWR 2002;51(RR-2):1-36.

10. Smith GN, Griffiths B, Mollison D, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. Lancet 1972;1(7762):1208-12.

11. Waldman TA, Strober W, Blaese RM. Variations in the metabolism of immunoglobulins measured by turnover rates. Immunoglobulins: biological aspects and clinical uses 1970:33-51.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

GamaSTAN®

Immunoglobuline humaine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de GamaSTAN® et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur GamaSTAN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament :

GamaSTAN® peut être utilisé si vous n'avez pas été vacciné contre l'hépatite A, la rougeole, la varicelle, la rubéole ou d'autres infections et avez eu des contacts avec des personnes qui présentaient ces maladies.

Effets du médicament :

GamaSTAN® confère des anticorps pour contribuer à prévenir l'hépatite A, la rougeole, la varicelle, la rubéole ou d'autres infections, ou à en réduire la gravité.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si votre organisme ne produit pas assez d'immunoglobuline A (IgA), car vous pourriez avoir une réaction allergique aux produits sanguins qui contiennent de l'IgA.

Vous ne devez pas recevoir GamaSTAN® si vous souffrez d'un trouble hémorragique qui rend les injections dans un muscle dangereuses.

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient médicinal de GamaSTAN® est l'immunoglobuline humaine. Le médicament contient de 15 à 18 % de cette protéine.

Ingrédients non médicinaux :

GamaSTAN® contient aussi de la glycine, un acide aminé (concentration de 0,16 à 0,26 M), qui agit comme stabilisant.

Formes posologiques :

GamaSTAN® peut être présenté en flacons de 2 mL et 10 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- GamaSTAN® ne doit être injecté que dans les muscles. Il ne doit pas être injecté dans les vaisseaux sanguins (intraveineuse) ou sous la peau (sous-cutanée).
- Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, comme des virus. Toutefois, le procédé de fabrication de GamaSTAN® permet d'inactiver et d'éliminer les agents infectieux possibles. Discutez avec votre pourvoyeur de soins des risques et des avantages associés au produit.
- On a signalé que les immunoglobulines humaines intraveineuses étaient associées à des troubles cardiaques et de circulation sanguine tels que : crise cardiaque, accident vasculaire cérébral et caillots sanguins (thrombose). Si vous présentez des facteurs de risque liés à ces troubles, vous devez en informer votre médecin. Certains de ces facteurs de risque comprennent l'obésité, l'âge avancé, l'hypertension, le diabète ou des antécédents de maladies cardiovasculaires. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

AVANT d'utiliser GamaSTAN®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous :

- êtes enceinte ou si vous allaitez
- avez déjà présenté une réaction allergique à l'immunoglobuline ou à un des ingrédients du médicament.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

GamaSTAN® peut entraver l'effet de certains vaccins. Si vous devez recevoir un vaccin quelconque 5 à 6 mois ou moins après le traitement par GamaSTAN®, informez-en votre professionnel de la santé.

Voir aussi AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser, et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

UTILISATION CONVENABLE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose de GamaSTAN® qui vous convient et à quel moment vous devez recevoir les injections. Une injection intramusculaire, ou injection IM, est une injection donnée dans un muscle, en général dans le haut du bras ou de la cuisse, mais aussi dans la fesse. L'injection est donnée par un médecin, une infirmière ou un autre pourvoyeur de soins ayant la formation voulue.

Surdosage

On n'a pas de données sur les effets d'une dose excessive de GamaSTAN®, mais selon l'expérience qu'on a de l'administration de médicaments semblables, le seul effet serait une douleur et une sensibilité à la pression au point d'injection.

Dose oubliée

Il est important que vous receviez GamaSTAN® conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Si votre médecin vous dit que vous devez recevoir plus d'un traitement, vous devez le consulter si vous manquez un traitement prévu.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Vous pourriez éprouver une douleur au point d'injection. Si la douleur est forte, dites-le à votre médecin.

Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous présentez une éruption cutanée ou une urticaire (enflure, rougeur, démangeaisons intenses et sensation de cuisson), ou en cas d'enflure des lèvres ou d'autres parties de la bouche ou de la gorge, des paupières, des organes génitaux, des mains ou des pieds.

Des réactions allergiques ont dans de rares cas été signalées après l'injection d'une immunoglobuline humaine. Informez sans tarder votre médecin si vous présentez un des effets secondaires suivants :

- respiration sifflante ou difficulté à respirer
- oppression thoracique
- crampes abdominales graves
- vomissements graves
- diarrhée grave

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par GamaSTAN®, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

GamaSTAN® doit être conservé à une température d'entre 2 et 8 °C. Il ne faut pas le congeler ni l'utiliser après la date de péremption.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effet secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler:

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par -
    - télécopieur sans frais 1-866-678-6789, ou
    - la poste: Programme Canada Vigilance Santé Canada Indice de l'adresse : 1908C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le distributeur, Grifols Canada ltée, en composant le 1 866 482-5226. Rédaction du feuillet :

Grifols Therapeutics LLC (fabricant)
8368 US 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord, États-Unis 27520

Grifols Canada ltée (distributeur et importateur)
5060 Spectrum Way, bureau 405
Mississauga (Ontario) L4W 5N5

Dernière révision : 13 mars 2019