

Monographie de produit

Cytogam®
CYTOMÉGALOVIRUS IMMUNOGLOBULINE
INTRAVEINEUSE (HUMAINE)

Formule liquide stérile traitée par solvant-détergent
Agent d'immunisation passive
Norme pharmaceutique : reconnue

Fabriqué par :
Kamada Ltd.
Beit Kama
MP Negev 8532500
Israel

Pour:

KI BioPharma LLC
3 Germay Dr, Unit 4 #1302
Wilmington, Delaware 19804
United States

Importé et distribué par :

Accuristix
100 Vallée de Vaughan
Vaughan, Ontario L4H 3C5
Canada

N° de contrôle : 264080

Date de revision: 28 septembre 2023

Monographie de produit

Cytogam® CYTOMÉGALOVIRUS IMMUNOGLOBULINE INTRAVEINEUSE (HUMAINE)

Formule liquide stérile traitée par solvant-détergent
Agent d'immunisation passive
Norme pharmaceutique : reconnue

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Cytogam®, cytomégalo­virus immunoglobuline intraveineuse (humaine) (CMV-IgIV), contient des anticorps IgG qui sont représentatifs du grand nombre de sujets normaux qui ont contribué aux pools de plasma à partir desquels le produit a été dérivé. Cytogam® contient une concentration relativement élevée d'anticorps contre le cytomégalo­virus (CMV). Dans le cas des personnes qui pourraient être exposées au CMV, Cytogam® peut augmenter les anticorps appropriés à des niveaux suffisants pour atténuer ou diminuer l'incidence de maladies à CMV graves.

Lors de deux essais cliniques distincts, il a été démontré que Cytogam® fournissait une prophylaxie efficace chez les personnes ayant subi une greffe du rein et qui sont à risque de contracter une maladie primaire à CMV. Dans le premier essai¹ randomisé, l'incidence de syndromes, d'origine virale confirmée, associés au CMV est passée de 60 %, chez les sujets contrôles (n= 35), à 21 % chez les personnes ayant reçu l'immunoglobuline CMV (n= 24) (P<0,01); la leucopénie est passée de 37 %, chez les sujets contrôles, à 4 % chez les personnes ayant reçu l'immunoglobuline (P<0,01); les superinfections fongiques ou parasitaires n'ont pas été détectées chez les personnes ayant reçu l'immunoglobuline, mais se sont manifestées dans 20 % des sujets contrôles (P= 0,05). Les maladies à CMV graves sont passées de 46 % à 13 %. On a observé une baisse concomitante mais statistiquement non significative de l'incidence de pneumonie causée par le CMV (17 % des sujets contrôles par rapport à 4 % chez les personnes ayant reçu l'immunoglobuline). Aucun effet sur le taux d'isolation virale ou de

séroconversion n'a été observé, bien que le taux de virémie était inférieur chez les personnes ayant reçu le traitement par Cytogam®. Dans un essai non randomisé subséquent chez des patients ayant subi une greffe du rein (n= 36),² l'incidence de syndromes d'origine virale confirmée et associés au CMV a été réduite à 36 % chez les personnes ayant reçu l'immunoglobuline par rapport à une incidence de 60 % chez les patients (n= 35) ayant participé au volet contrôlé de l'essai randomisé. Les taux de pneumonie et d'hépatite associés au CMV, ainsi que les superinfections fongiques et parasitaires concomitantes étaient semblables à ceux observés lors du premier essai.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Cytogam®, Cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine) est indiqué pour atténuer les infections primaires (1°) à cytomégalovirus associées à une greffe du rein. Tout particulièrement, le produit est indiqué pour les patients séronégatifs pour le CMV ayant subi une greffe d'un rein provenant d'un donneur séropositif pour le CMV. Dans une population de receveurs séronégatifs de reins séropositifs, environ 75 % des receveurs non traités sont susceptibles de développer une maladie à CMV.^{3,4} Des essais cliniques ont démontré une diminution de 50 % des infections primaires (1°) à CMV chez les patients ayant subi une greffe du rein et ayant reçu Cytogam®, Cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine).^{1,2,5}

CONTRE-INDICATIONS

Cytogam®, cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine), ne doit pas être administré à des personnes ayant déjà fait des réactions graves associées à l'administration de celle-ci ou d'autres préparations d'immunoglobuline humaine. Les personnes souffrant d'un déficit sélectif en immunoglobulines A peuvent potentiellement développer des anticorps anti-IgA, et courir le risque de réaction anaphylactique à une administration subséquente de produits sanguins contenant l'immunoglobuline A, y compris le Cytogam®.

MISES EN GARDE

Cytogam[®], cytomégalo­virus immunoglobuline intraveineuse (humaine), est fabriqué à partir de plasma humain, et comme tous les autres produits à base de plasma, il existe une possibilité de transmission d'agents viraux à diffusion hématogène, et, en théorie, de l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Le risque de transmission de virus à diffusion hématogène connus est peu élevé, en raison des propriétés d'inactivation et d'élimination des virus du procédé de fractionnement à froid à l'éthanol de Cohn-Oncley, qui est utilisé dans la purification des produits d'immunoglobuline.¹³⁻¹⁵ Jusqu'en 1993, avec le procédé de fabrication des immunoglobulines à froid à l'éthanol sous licence aux États-Unis, on n'a rapporté aucune transmission d'agent viral. Cependant, durant une brève période, de la fin de 1993 au début de 1994, une immunoglobuline intraveineuse fabriquée par un fabricant américain a été associée avec la transmission du virus de l'hépatite C.¹⁶ Pour accroître la protection contre la transmission possible de virus à diffusion hématogène, y compris le virus de l'hépatite C, Cytogam[®], cytomégalo­virus immunoglobuline intraveineuse (humaine) est traité avec un procédé d'inactivation des virus par solvant-détergent¹⁷ qui est réputé pour sa capacité à inactiver un large spectre de virus à enveloppe lipidique, y compris le virus de l'immunodéficience humaine type 1 (VIH-1), le virus de l'immunodéficience humaine type 2 (VIH-2), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C.¹⁸ Cependant, parce que de nouveaux virus à diffusion hématogène pourraient faire leur apparition et que certains d'entre eux pourraient ne pas être inactivés par le procédé de fabrication ou par le traitement par solvant-détergent, Cytogam[®], cytomégalo­virus immunoglobuline intraveineuse (humaine), comme tous les autres produits sanguins, ne doit être administré que si l'on prévoit qu'il procurera des avantages.

Des cas de dysfonction rénale, d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès ont été signalés en association avec l'utilisation de produits d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) (humaine).⁶⁻⁸ On compte parmi les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les patients souffrant d'une insuffisance rénale préexistante, quelle qu'en soit la gravité, les patients souffrant de diabète sucré, les patients âgés de plus de 65 ans, les patients souffrant de déplétion volumique, de

sepsis et de paraprotéinémie, ou les patients recevant des médicaments néphrotoxiques connus. Tout particulièrement dans le cas de ces patients, les produits d'IgIV devraient être administrés à la concentration la plus faible et à la vitesse de perfusion la plus lente possible. Bien que ces cas de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreux produits d'IgIV, la plupart des cas signalés concernaient des produits contenant du sucrose comme stabilisant (et administrés à des doses quotidiennes de 350 mg/kg ou plus). Cytogam® contient du sucrose comme stabilisant. Veuillez consulter les rubriques PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître l'information importante destinée à réduire le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Durant l'administration, les signes vitaux du patient doivent faire l'objet d'une surveillance continue et la présence de tout symptôme doit être vérifiée avec soin durant toute la période de perfusion. De l'épinéphrine doit être disponible pour le traitement d'une réaction anaphylactique aiguë (veuillez consulter la rubrique PRÉCAUTIONS).

PRÉCAUTIONS

Généralités :

Cytogam® ne contient aucun agent de conservation. L'aiguille de la seringue doit être introduite dans la fiole qu'une seule fois pour l'administration, et la perfusion doit débuter dans un délai maximal de six heures. Il est important de se conformer au calendrier des perfusions (veuillez consulter la rubrique PERFUSION). Ne pas utiliser si la solution est trouble.

Bien que les réactions allergiques systémiques soient rares (veuillez consulter la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES), de l'épinéphrine et de la diphenhydramine doivent être disponibles pour le traitement de symptômes d'allergie aiguë. En cas d'hypotension ou d'anaphylaxie, il convient de cesser immédiatement l'administration de l'immunoglobuline et de donner un antidote tel qu'indiqué précédemment.

Fonction rénale :

Il convient de s'assurer que les patients ne présentent pas une déplétion volumique avant d'entreprendre le traitement par l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Une vérification périodique de la fonction rénale et de la diurèse est particulièrement importante quand on croit que le risque de développer une insuffisance rénale aiguë est accru. Il faut évaluer la fonction rénale, notamment en dosant l'azote uréique du sang (AUS) ou la créatinine sérique, avant la perfusion initiale de Cytogam® et à intervalles convenables par la suite. Si on constate une détérioration de la fonction rénale, on doit examiner la possibilité de cesser l'utilisation du produit. Chez les patients jugés à risque de développer une dysfonction rénale, il pourrait être prudent de réduire la quantité de Cytogam® administrée par unité de temps. Pour la prophylaxie des maladies à cytomégalovirus chez les patients ayant subi une greffe du rein, la vitesse de perfusion recommandée de Cytogam® NE doit PAS DÉPASSER 60 mg Ig/kg/heure. (Veuillez consulter la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Syndrome de méningite aseptique :

Dans de rares cas, on a observé un syndrome de méningite aseptique en rapport avec le traitement par l'immunoglobuline intraveineuse (humaine).⁹⁻¹² Le syndrome se manifeste habituellement dans un délai de quelques heures à deux jours après le traitement par l'IgIV. Il se caractérise par divers signes et symptômes, y compris des céphalées graves, une raideur de la nuque, de la somnolence, de la fièvre, de la photophobie, une douleur lors de mouvements oculaires, des nausées et des vomissements. Les examens du liquide céphalorachidien révèlent fréquemment une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, principalement des granulocytes, et une concentration élevée de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Les patients qui présentent de tels signes et symptômes devraient être soumis à un examen neurologique approfondi, y compris un examen du liquide céphalorachidien, pour exclure d'autres causes de méningite. Le syndrome de méningite aseptique apparaît plus fréquemment après des traitements comprenant des doses élevées d'immunoglobulines intraveineuses (2 g/kg). L'arrêt du traitement par

l'IgIV s'est traduit par une rémission sans séquelle de syndrome de méningite aseptique, et ce, en l'espace de quelques jours.

Hémolyse :

Les produits d'immunoglobuline intraveineuse (humaine) peuvent contenir des anticorps des groupes sanguins qui peuvent agir comme des hémolysines et entraîner le recouvrement des globules rouges d'immunoglobulines *in vivo*, ce qui cause un test de Coombs direct positif et, dans de rares cas, une hémolyse.¹⁹⁻²¹ Il est possible qu'une anémie hémolytique se développe après un traitement par l'IgIV par suite de l'augmentation de la séquestration des globules rouges²² [veuillez consulter la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES]. Les patients qui reçoivent un traitement par une IgIV doivent être observés pour déceler les signes et symptômes cliniques d'hémolyse [veuillez consulter la rubrique PRÉCAUTIONS : Essais de laboratoire].

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) :

On a signalé des cas d'œdème pulmonaire non cardiogène [Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)] chez des patients qui reçoivent l'IgIV.²³ Le TRALI se caractérise par une détresse respiratoire aiguë, un œdème pulmonaire, de l'hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre, et se manifeste habituellement dans un délai d'une (1) à six (6) heures après la transfusion. Les patients souffrant du TRALI peuvent être traités par oxygénothérapie conjuguée à des soins ventilatoires adéquats.

Les patients qui reçoivent l'IgIV doivent être observés pour déceler toute réaction pulmonaire indésirable. Lorsqu'un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel est soupçonné, il faut vérifier, à l'aide de tests appropriés, la présence d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et dans le sérum du patient [veuillez consulter la rubrique PRÉCAUTIONS : Essais de laboratoire].

Accidents thrombotiques :

Des accidents thrombotiques ont été signalés en association avec l'utilisation de l'IgIV²⁴⁻²⁶ (veuillez consulter la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES). Parmi les patients à risque, notons ceux présentant des antécédents d'athérosclérose ou de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, de même que les patients en âge avancé, dont le débit cardiaque est irrégulier ou encore ceux affligés d'hyperviscosité soupçonnée ou diagnostiquée. Il importe, pour tout patient à qui l'on prévoit administrer l'IgIV, de comparer les risques et les avantages potentiels de l'IgIV à ceux présentés par un traitement de rechange. On devrait considérer une évaluation de base de la viscosité du sang chez les patients qui présentent des risques d'hyperviscosité, y compris ceux avec cryoglobulines, chylomicronémie à jeun / triacylglycérols (triglycérides) nettement élevés ou gammopathies monoclonales [veuillez consulter la rubrique PRÉCAUTIONS : Essais de laboratoire].

Essais de laboratoire :

En cas de signes ou de symptômes d'hémolyse après la perfusion de l'IgIV, il importe d'effectuer les essais de laboratoire appropriés dans le but de confirmer le diagnostic [veuillez consulter la rubrique PRÉCAUTIONS].

Lorsqu'un syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel est soupçonné, il faut vérifier, à l'aide de tests appropriés, la présence d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et dans le sérum du patient [veuillez consulter la rubrique PRÉCAUTIONS].

En raison de la possible augmentation du risque de thrombose, on devrait considérer une évaluation de base de la viscosité du sang pour les patients qui présentent des risques d'hyperviscosité, y compris ceux avec cryoglobulines, chylomicronémie à jeun / triacylglycérols (triglycérides) nettement élevés ou gammopathies monoclonales [veuillez consulter la rubrique PRÉCAUTIONS].

Interactions médicamenteuses :

Les anticorps qui sont présents dans les préparations d'immunoglobuline peuvent interférer avec la réponse immunitaire de vaccins constitués de virus vivants tels que les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole; par conséquent, la vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants doit être reportée jusqu'à environ trois mois après l'administration de Cytogam®. Si ces vaccins étaient administrés peu après le traitement par Cytogam®, une revaccination deviendrait peut-être nécessaire. Le mélange de Cytogam® avec d'autres médicaments n'a pas été évalué. Il est recommandé que Cytogam® soit administré séparément d'autres médicaments que le patient pourrait recevoir (veuillez consulter la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Grossesse de catégorie C :

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée sur le cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine). On ne sait pas s'il peut porter atteinte au fœtus, lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou entraver la reproduction chez l'humain. Le cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine) ne doit être administré à une femme enceinte que si le besoin est clairement indiqué.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques du Cytogam®, cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine), étaient des réactions mineures telles que bouffées vasomotrices, frissons, crampes musculaires, douleur au dos, fièvre, nausées, vomissements, arthralgie et respiration sifflante. L'incidence de ces réactions au cours des essais cliniques était inférieure à 6 % de toutes les perfusions, et elles étaient, pour la plupart, reliées à la vitesse de perfusion. Si un patient développe un effet secondaire mineur, il faut immédiatement ralentir la vitesse de perfusion ou interrompre temporairement la perfusion.

On a remarqué des augmentations de la concentration sérique en créatinine et de l'azote uréique du sang après seulement un ou deux jours suivant la perfusion de l'IgIV.

On a noté une progression vers une oligurie ou une anurie nécessitant une dialyse. À la suite d'un traitement par l'IgIV, on a noté les exemples suivants de troubles rénaux graves : défaillance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie des tubules proximaux et une néphrose osmotique.⁶⁻⁹

Bien que n'ayant pas été observées durant les essais cliniques, des réactions sévères comme l'œdème angioneurotique et le choc anaphylactique sont possibles. L'anaphylaxie clinique peut se produire même si le patient n'est pas reconnu comme présentant une sensibilité aux immunoglobulines. La réaction peut être reliée à la vitesse de perfusion; il est donc important d'observer les vitesses de perfusion indiquées sous la rubrique « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ». Si une anaphylaxie ou une chute de pression artérielle survient, il convient d'interrompre la perfusion et d'utiliser un antidote comme la diphenhydramine et l'adrénaline.

Après commercialisation :

En plus des effets indésirables signalés durant les essais cliniques, on a rapporté les réactions suivantes à la suite de l'emploi de Cytogam® après sa commercialisation : syndrome de détresse respiratoire aiguë, cyanose, œdème pulmonaire, dyspnée, arrêt cardiaque, collapsus circulatoire, hypotension artérielle, convulsions, dermatose bulleuse, hémolyse, insuffisance hépatique et douleurs abdominales.

En plus des effets indésirables observés à la suite de l'emploi de Cytogam®, on a observé et signalé les effets indésirables suivants durant l'emploi suivant la commercialisation des produits d'IgIV²⁷ :

Respiratoire : Apnée, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI), hypoxémie, bronchospasmes

Cardiovasculaire : Thromboembolie

Neurologique : Coma, évanouissement, tremblement

Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe

Hématologique : Pancytopénie, leucopénie, test de Coombs direct positif.

Parce que ces effets sont signalés après la commercialisation sur une base volontaire et qu'ils proviennent d'une population à risque d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit. Il en est de même des rapports indépendants trouvés dans la littérature spécialisée.

SYMPTÔMES DU SURDOSAGE

Bien que peu de données soient disponibles, l'expérience clinique avec d'autres préparations d'immunoglobuline suggère que les réactions importantes pourraient être reliées à une surcharge de volume.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le dosage maximal recommandé par perfusion est de 150 mg Ig/kg, administré selon le calendrier suivant :

Dans les 72 heures précédant la greffe : 150 mg/kg

2 semaines après la greffe : 100 mg/kg

4 semaines après la greffe : 100 mg/kg

6 semaines après la greffe : 100 mg/kg

8 semaines après la greffe : 100 mg/kg

12 semaines après la greffe : 50 mg/kg

16 semaines après la greffe : 50 mg/kg

Préparation pour l'administration : Amener le flacon du produit à la température ambiante. Retirer la languette du bouchon de la fiole et nettoyer le bouchon de caoutchouc avec de l'alcool à 70 % ou l'équivalent. NE PAS AGITER LA FIOLE; ÉVITER LA FORMATION DE MOUSSE.

Il convient d'examiner à l'œil nu les produits médicamenteux pour usage parentéral chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration. Il convient de ne perfuser la solution que si elle est incolore, sans particule et non trouble. Cytogam[®], cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine), ne contient aucun agent de conservation. L'aiguille de la seringue doit être introduite dans la fiole qu'une seule fois pour l'administration.

La perfusion doit débuter dans les six heures après avoir introduit la fiole, et se terminer au plus tard 12 heures après l'introduction de celle-ci. Il faut prendre les signes vitaux avant de débuter la perfusion, à la moitié de celle-ci et après la perfusion, de même qu'avant toute augmentation de la vitesse de perfusion. Cytogam[®] doit être administré par une tubulure de perfusion intraveineuse en utilisant une trousse d'administration qui contient un filtre en ligne (taille des pores de 15 μ) et en utilisant une pompe à perfusion constante (pompe IVAC ou l'équivalent). Un filtre en ligne plus petit (0,2 μ) est aussi acceptable. Il n'est pas recommandé de procéder à la prédilution de Cytogam[®] avant la perfusion. Cytogam[®] doit être administré par une tubulure de perfusion intraveineuse séparée. Si cela s'avérait impossible, Cytogam[®] peut être « combiné » dans une tubulure préexistante, pourvu qu'elle contienne du chlorure de sodium pour injection USP ou une des solutions de dextrose suivantes (avec ou sans NaCl ajouté) : solution aqueuse de dextrose à 2,5 %, solution aqueuse de dextrose à 5 %, solution aqueuse de dextrose à 10 %, solution aqueuse de dextrose à 20 %. Si une tubulure préexistante doit être utilisée, Cytogam[®] ne doit pas être dilué plus que 1:2 avec les solutions énumérées précédemment. Le mélange de Cytogam[®] avec toute autre solution n'a pas été évalué.

Dose initiale : Il faut administrer la dose initiale par voie intraveineuse à 15 mg Ig/kg de poids corporel par heure. Si aucun effet indésirable ne se produit après trente (30) minutes, la vitesse de perfusion peut être augmentée à 30 mg Ig/kg/heure; si aucun effet indésirable ne survient après une autre période de trente (30) minutes, la vitesse de perfusion peut être augmentée à 60 mg Ig/kg/heure (le volume ne devant pas

dépasser 75 ml/heure). IL NE FAUT PAS DÉPASSER CETTE VITESSE D'ADMINISTRATION. Le patient doit rester sous surveillance durant et après chaque changement de vitesse d'administration.

Doses subséquentes : Il faut administrer les doses subséquentes à 15 mg Ig/kg/heure pendant 15 minutes. Si aucun effet indésirable ne se produit, il faut augmenter à 30 mg Ig/kg/heure pendant 15 minutes, puis augmenter la perfusion à une **vitesse maximale de 60 mg Ig/kg/heure** (le volume ne devant pas dépasser 75 ml/heure). IL NE FAUT PAS DÉPASSER CETTE VITESSE D'ADMINISTRATION. Le patient doit rester sous surveillance durant chaque changement de vitesse d'administration.

Cytogam® doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance rénale préexistante, et chez ceux qui présentent un risque accru de développer un tel problème (y compris, mais sans s'y limiter, les patients souffrant de diabète sucré, les patients âgés de plus de 65 ans, les patients souffrant de déplétion volumique, de paraprotéïnémie et de sepsis, ou les patients recevant des médicaments néphrotoxiques connus). Chez ces patients en particulier, il convient de s'assurer qu'ils ne présentent pas une déplétion volumique avant de procéder à la perfusion de Cytogam®. Bien que la plupart des cas d'insuffisance rénale se soient produits chez des patients recevant des doses totales de 350 mg Ig/kg ou plus, aucune donnée prospective n'est disponible présentement pour déterminer une dose maximale ainsi qu'une concentration et une vitesse de perfusion sécuritaires chez des patients considérés comme ayant un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. En l'absence de données prospectives, la dose recommandée ne doit pas être dépassée, et la concentration et la vitesse de perfusion choisies doivent être à un niveau minimal praticable.

Parmi les effets indésirables possibles, notons : des bouffées vasomotrices, des frissons, des crampes musculaires, une douleur au dos, de la fièvre, des nausées, des vomissements, une respiration sifflante et une chute de la pression artérielle. On a observé des effets indésirables mineurs en lien avec la vitesse de perfusion – si le

patient développe un effet secondaire mineur (p. ex. nausées, douleur au dos, bouffées vasomotrices), il faut ralentir la vitesse de perfusion ou interrompre temporairement la perfusion. Si une anaphylaxie ou une chute de pression artérielle survient, il convient d'interrompre la perfusion et d'utiliser un antidote comme la diphenhydramine et l'adrénaline.

Pour prévenir la transmission des virus de l'hépatite ou d'autres agents infectieux d'une personne à une autre, il faut utiliser des aiguilles et des seringues à usage unique. Les seringues et les aiguilles ne doivent pas être réutilisées.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Cytogam[®], cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine), est une immunoglobuline G (IgG) qui contient une quantité normalisée d'anticorps dirigés contre le cytomégalovirus (CMV). Cytogam[®] est formulé dans sa fiole finale sous forme de liquide stérile. L'immunoglobuline est stabilisée avec du sucrose à 5 % et de l'albumine (humaine) à 1%. Cytogam[®] ne contient aucun agent de conservation. L'immunoglobuline purifiée provient d'un pool de plasma humain de sujets adultes, choisi pour son titre élevé d'anticorps contre le cytomégalovirus (CMV).³ Le composant utilisé pour le fractionnement pourrait être obtenu d'un autre fabricant licencié des États- Unis. Le pool de plasma a été fractionné par la précipitation à l'éthanol des protéines selon les méthodes de Cohn 6 et 9 modifiées pour donner un produit qui peut être administré par voie intraveineuse.

Un procédé d'inactivation des virus par solvant-détergent très répandu est aussi utilisé.¹⁴ Certaines étapes du procédé de fabrication peuvent être accomplies par d'autres sociétés. Chaque millilitre contient : 50 ± 10 mg d'immunoglobuline, principalement IgG, et des quantités infimes d'IgA et d'IgM, 50 mg de sucrose et 10 mg d'albumine (humaine). Le contenu en sodium est de 20 à 30 mEq par litre, c'est-à-dire 1,0 à 1,5 mEq par 50 ml. La solution doit être incolore et translucide. Cytogam[®] est disponible dans une fiole à usage unique; par conséquent, toute solution restante après l'administration doit être éliminée.

Stabilité et recommandations : Cytogam® doit être conservé entre 2°C et 8°C (36°F et 46°F), et utilisé dans les six heures après avoir introduit la fiole. Le produit est stable jusqu'à la date de péremption qui est imprimée sur son emballage extérieur et sur l'étiquette de la fiole. Il ne doit pas être utilisé après cette date.

PRÉSENTATION

Cytogam®, cytomégalovirus immunoglobuline intraveineuse (humaine), est disponible dans une fiole à usage unique contenant 2 500 mg \pm 500 mg d'immunoglobuline. DIN 02231962.

RÉFÉRENCES

1. Snyderman, D.R., Werner, B.G., Heinze-Lacey, B.H., *et al.* Use of Cytomegalovirus Immune Globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *NEJM* 317: 1049-1054, 1987.
2. Snyderman, D.R., Werner, B.G., Tilney, N.L., *et al.* A final analysis of primary cytomegalovirus disease prevention in renal transplant recipients with a Cytomegalovirus Immune Globulin: Comparison of randomized and open-label trials. *Transplant. Proceed.* 23(1): 1357-1360, 1991.
3. Snyderman, D.R., McIver, J., Leszczynski, J., *et al.* A pilot trial of a novel Cytomegalovirus Immune Globulin in renal transplant recipients. *Transplantation* 38(5): 553-557, 1984.
4. Ho, M., Suwansirikul, S., Dowling, J.N., *et al.* The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *NEJM* 293 (2): 1109-1112, 1975.
5. Werner, B.G., Snyderman, D.R., Freeman, R., *et al.* Cytomegalovirus Immune Globulin for the prevention of primary CMV disease in renal transplant patients: Analysis of usage under treatment IND status. *Transplant. Proceed.* 25(1): 1441-1443, 1993.
6. Cayco, A.V., Perazella M.A., Hayslett J.P. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: A report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrology.* 8:1788-1793, 1997.
7. Cantu, T.G., Hoehn-Saric, E.W., Burgess, K.M., *et al.* Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 25: 228-234, 1995.
8. Hansen-Schmidt, S., Silomon, J., Keller, F. Osmotic nephrosis due to high-dose immunoglobulin therapy containing sucrose (but not with glycine) in a patient with immunoglobulin a nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 28:451-453, 1996.
9. Sekul, E., Culper, E., Dalaks, M. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. *Ann Int Med.* 123: 259-262, 1994.
10. Kato, E., Shindo, S., Eto, Y., Hashimoto, N., *et al.* Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA.* 3269-3270, 1988.
11. Casteels Van Daele, M., Wijndaele, L., Hunnick, K., *et al.* Intravenous immunoglobulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med.* 323(9): 614-615, 1990.

- 12.** Scribner, C., Kapit, R., Philips, E., *et al.* Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med.* 121: 305-306, 1994.
- 13.** Bossell, J. Safety of therapeutic immune globulin preparations with respect to transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* Vol. 35(14): 231-233, 11 avril 1986.
- 14.** Wells, M.A., Wittek, A.E., Epstein, J.S., *et al.* Inactivation and partition of human T-cell lymphotropic virus, type III, during ethanol fractionation of plasma. *Transfusion* 26:210-213, 1986.
- 15.** McIver, J., Grady, G. Immunoglobulin preparations. In: Churchill, W.H. and Kurtz, S.R., (ed): *Transfusion Medicine*. Boston: Blackwell; 1988.
- 16.** Schneider, L., Geha, R. Outbreak of Hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration – États-Unis, Octobre 1993 - Juin 1994. *MMWR* Vol. 43 (28): 505-509, 22 juillet 1994.
- 17.** Horowitz, B., Wiebe, M.E., Lippin, H. *et al.* Inactivation of viruses in labile blood derivatives. *Transfusion.* 25: 516-522, 1985.
- 18.** Edwards, C.A., Piet, M.P.J., Chin, S., Horowitz, B. Tri(n Butyl) phosphate detergent treatment of licensed therapeutic and experimental blood derivatives. *Vox Sang* 52: 53-59, 1987. 4407
- 19.** Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986; 26:410-412.
- 20.** Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993; 15:3789.
- 21.** Reinhart WH, Berchtold PE. Effect of high dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet* 1992; 339:662-664.
- 22.** Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmune* 1999; 13:129-135.
- 23.** Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41:264-268.
- 24.** Dalakas MC. High-dose intravenous Immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology*, 44: 223-226.

- 25.** Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986; 2:217-218.
- 26.** Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000; 65:30-34.
- 27.** Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Trans Med Rev* 2003; 17:241-251.