MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

HyperRAB®

Immunoglobuline antirabique humaine

Solution injectable à 300 UI/mL
pour infiltration et pour injection par voie intramusculaire

Norme du fabricant

Immunothérapie passive

Code ATC : J06BB05

Fabricant :
Grifols Therapeutics LLC
8368 U.S. 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord
27520
É.-U.

Importation et distribution :
Grifols Canada Ltée
5060 Spectrum Way
Bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5

Date d'autorisation initiale :
3 juillet 1975

Date de révision :
19 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247808

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Toutes les sections ont été mises à jour pour refléter le modèle de monographie 2020 de Santé Canada.	03-2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 5

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 9

7.1.1 Femmes enceintes 9

7.1.2 Femmes qui allaitent 9

7.1.3 Enfants 9

7.1.4 Personnes âgées 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 9

8.1 Aperçu des effets indésirables 9

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 9

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 10

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 11
9.4 Interactions médicament-médicament 11
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 11
10.1 Mode d'action 11
10.2 Pharmacodynamie 11
10.3 Pharmacocinétique 11
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 12
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 13
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 13
14 ÉTUDES CLINIQUES 14
15 MICROBIOLOGIE 14
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 14
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 15

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) est indiqué à des fins prophylactiques, en association avec un vaccin antirabique, chez toute personne soupçonnée d'avoir été exposée à la rage, sauf si elle a déjà été vaccinée contre cette maladie et si ses titres d'anticorps antirabiques se révèlent suffisants, auquel cas elle ne doit recevoir que le vaccin.

HyperRAB® doit être administré dès que possible après l'exposition à la rage, mais il peut l'être aussi jusqu'au 7e jour inclusivement après l'administration de la première dose de vaccin (jour 0).

Veuillez vous reporter au Guide canadien d'immunisation pour obtenir les recommandations les plus récentes. (Voir : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/guide-canadien-immunisation.html)

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : L'innocuité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication connue.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le professionnel de la santé doit discuter avec son patient des bienfaits escomptés de ce produit et des risques qu'il comporte avant de le lui prescrire ou de le lui administrer (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités).
- Injecter par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer par voie intraveineuse (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités).
- Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus, qui risquent de provoquer des maladies (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) est de 20 UI/kg (0,0665 mL/kg) de poids corporel, administrée de préférence en même temps que la première dose de vaccin antirabique. Elle peut aussi être administrée jusqu'à sept jours après la première dose de vaccin antirabique.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 Administration

S'il n'y a aucune contrainte de nature anatomique, il faut utiliser toute la dose d'HyperRAB® pour bien infiltrer la zone entourant la plaie. Si la plaie est trop étendue et que la dose d'HyperRAB® a un volume insuffisant pour traiter toute la zone avoisinante, il est possible de la diluer dans un volume égal d'une solution aqueuse de dextrose à 5 %. Ne pas la diluer dans une solution isotonique de chlorure de sodium. Injecter le reste du médicament, le cas échéant, par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras ou dans la face latérale du muscle de la cuisse au moyen d'une seringue et d'une aiguille différentes. Compte tenu du risque de lésion au nerf sciatique, il vaut mieux éviter d'injecter systématiquement le médicament dans la région fessière. S'il faut injecter le médicament dans cette région en raison du volume important de médicament ou du nombre élevé de doses à administrer, il faut ABSOLUMENT éviter le centre de la région fessière et opter plutôt pour le quadrant supérieur externe de la fesse.

HyperRAB® ne doit jamais être injecté au moyen de la même seringue ou aiguille ni dans la même région du corps que le vaccin antirabique. Il ne faut pas administrer une dose supérieure à celle qui est recommandée pour ne pas nuire à la production d'anticorps conférant une immunité active.

Il importe d'examiner attentivement tout produit parentéral avant de l'administrer afin de déceler la présence de particules ou tout changement de couleur, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent.

Tableau 1. Schéma posologique du traitement prophylactique après une exposition à la rage

État vaccinal	Traitement	Schéma✶
Personne non vaccinée	Nettoyage de la plaie	Tous les traitements entrepris après une exposition à la rage doivent commencer par un nettoyage minutieux et immédiat de toutes les plaies à l'eau et au savon. Si possible, irriguer les plaies avec un agent virucide, comme une solution de polyvidone iodée.
	IGAR	Administrer une dose de 20 UI/kg de poids corporel le plus tôt possible après l'exposition. S'il n'y a aucune contrainte de nature anatomique, utiliser toute la dose pour bien infiltrer la zone entourant la ou les plaies. S'il reste de la solution, l'injecter par voie i.m. dans le muscle deltoïde du haut du bras ou dans la face latérale du muscle de la cuisse (en raison du volume important de solution à injecter). Quand il y a plus d'une plaie, chacune d'elles doit être infiltrée avec une partie de la dose d'IGAR. L'IGAR ne doit pas être administrée avec la seringue employée pour le vaccin. Comme l'IGAR peut inhiber partiellement la production d'anticorps conférant une immunité active, il ne faut pas dépasser la dose recommandée.
	Vaccin	Immédiatement (le plus tôt possible) après l'exposition (jour 0§), administrer une dose de VCDH ou de VCEPP (dans la région deltoïde†). Compléter la série vaccinale antirabique chez les personnes qui n'avaient pas déjà été vaccinées.
Personne vaccinée¶	Nettoyage de la plaie	Tous les traitements entrepris après une exposition à la rage doivent commencer par un nettoyage minutieux et immédiat de toutes les plaies à l'eau et au savon. Si possible, irriguer les plaies avec un agent virucide, comme une solution de polyvidone iodée.
	IGAR	**Ne pas** administrer d'IGAR.
	Vaccin	Immédiatement (le plus tôt possible) après l'exposition (jour 0§), administrer une dose de VCDH ou de VCEPP par voie i.m. (dans la région deltoïde†). Compléter la série vaccinale antirabique chez les personnes qui avaient été vaccinées.

VCDH = vaccin antirabique cultivé sur cellules diploïdes humaines; VCEPP = vaccin préparé sur cellules d'embryon de poulet purifié; IGAR = immunoglobuline antirabique; i.m. = intramusculaire

✶ Pour les sujets de tous les groupes d'âge, y compris les enfants.

† La région deltoïde est la seule qui convienne pour la vaccination des adultes et des enfants plus âgés. Chez les enfants plus jeunes, le vaccin peut être injecté dans la face externe de la cuisse. Ne jamais administrer le vaccin dans la région fessière.

§ Le jour 0 est celui où la première dose du vaccin est administrée. Se reporter aux instructions du fabricant ou aux recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour se renseigner sur les préparations de vaccins antirabiques, les calendriers de vaccination et les posologies appropriés.

¶ Toute personne ayant déjà reçu un VCDH ou un VCEPP avant d'être exposée à la rage ou à titre préventif après y avoir été exposée; ou toute personne ayant déjà reçu un autre type de vaccin antirabique et chez qui la production d'anticorps consécutive à l'administration de ce vaccin a été confirmée.

5 SURDOSAGE

Bien que l'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet, l'expérience clinique acquise avec d'autres préparations d'immunoglobulines laisse présumer que les manifestations possibles comprendraient une douleur et une sensibilité au point d'injection.

Comme l'immunoglobuline antirabique humaine peut inhiber partiellement la production d'anticorps conférant une immunité active déclenchée par l'injection du vaccin contre la rage, il ne faut pas l'administrer à une dose supérieure à celle recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Infiltration ou injection intramusculaire	Solution injectable; Contient de 15 à 18 % de protéines et au moins 300 UI/mL d'anticorps antirabiques	Glycine

HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) est présenté en flacons à usage unique de 1 mL, de 3 mL et de 5 mL, ce qui correspond à une activité moyenne de 300 unités internationales par millilitre (UI/mL) selon l'immunoglobuline antirabique étalon américaine. HyperRAB® ne contient aucun agent de conservation et n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel. Le flacon de 1 mL contient 300 UI, ce qui est suffisant pour un enfant de 15 kg, le flacon de 3 mL contient 900 UI, ce qui est suffisant pour une personne de 45 kg, tandis que celui de 5 mL renferme 1500 UI, ce qui est suffisant pour une personne de 75 kg. HyperRAB® est une solution limpide ou opalescente, incolore, jaunâtre ou brunâtre.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Ce produit est préparé à partir de grandes quantités de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents pouvant causer des maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

Comme HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) 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. HyperRAB® 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 un professionnel de la santé croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par l'entremise du produit, lui ou un autre fournisseur 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 professionnel de la santé doit lui parler des risques et des avantages qui y sont associés.

HyperRAB® ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque de réaction grave (voir la section Réactions d'hypersensibilité).

Système sanguin et lymphatique
Comme c'est le cas avec toutes les préparations administrées par voie intramusculaire, des complications hémorragiques peuvent survenir chez les patients atteints de thrombopénie ou d'autres troubles de la coagulation.

Réactions d'hypersensibilité
HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) doit être injecté avec prudence aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques généralisées à la suite de l'administration de préparations d'immunoglobulines humaines. Même si ce type de réaction est rare, il faut garder de l'épinéphrine à portée de la main pour faire céder une éventuelle réaction anaphylactoïde aiguë.

Chez les personnes présentant un déficit sélectif en immunoglobulines A (IgA), il convient de décider si les avantages escomptés en leur administrant HyperRAB® l'emportent sur le risque de réaction d'hypersensibilité. Ces personnes étant plus susceptibles de produire des anticorps dirigés contre les IgA, elles risquent de faire une réaction anaphylactique si elles reçoivent plus tard d'autres produits sanguins contenant des IgA.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Voir la section 7.1.1 Femmes enceintes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'HyperRAB® chez la femme enceinte, qui pourrait nous renseigner sur le risque associé à ce médicament dans cette population. Aucune étude sur les effets d'HyperRAB® sur la reproduction animale n'a été menée. On ignore également si HyperRAB® peut porter atteinte au fœtus ou s'il peut altérer la fertilité. HyperRAB® ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si HyperRAB® est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux médicaments le sont, des précautions s'imposent. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson doivent être soupesés en regard du besoin de la mère d'obtenir ce médicament et de tout effet indésirable possible d'HyperRAB® chez l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Une douleur au point d'injection et une légère fièvre peuvent parfois survenir. Il est arrivé que des injections répétées provoquent une sensibilisation chez des patients présentant un déficit en immunoglobulines. Des cas d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée, de syndrome néphrotique et de choc anaphylactique ayant rarement été observés après une injection par voie intramusculaire, le rapport de causalité entre l'immunoglobuline et ces réactions n'est pas clair. Les effets indésirables les plus courants pendant les essais cliniques ont été la douleur au point d'injection et les céphalées.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets

indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Tableau 3. Effets indésirables liés au médicament observés au cours des études cliniques menées chez des sujets en bonne santé ayant reçu une seule dose d'HyperRAB® ou d'HyperRAB® S/D (20 UI/kg)

	Étude nº 1 sur HyperRAB® : N = 12** n (%)	Étude nº 2 sur HyperRAB® S/D* : N = 8 n (%)
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	1 (8 %)	0
Diarrhée	1 (8 %)	0
Flatulence	1 (8 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleur au site d'injection	4 (33 %)	0
Nodule au site d'injection	1 (8 %)	0
Affections du système nerveux		
Céphalée	1 (8 %)	1 (13 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Congestion nasale	1 (8 %)	0
Douleur oropharyngée	1 (8 %)	0

* Solution originale d'HyperRAB® S/D (traité par solvant/détergent) à 150 UI/mL.

** Au total, 5 sujets ont présenté au moins un effet indésirable dans le cadre de cette étude.

Aucun sujet de l'une ou l'autre de ces études ne s'est retiré pour cause d'effet indésirable. Tous les effets indésirables étaient d'intensité légère, sauf une douleur oropharyngée qui a été jugée modérée pendant l'essai sur HyperRAB®.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables énoncés ci-après ont été répertoriés dans le cadre des activités de pharmacovigilance menées après l'homologation de la préparation antérieure, HyperRAB® S/D. Comme ces réactions sont rapportées de façon volontaire à partir d'une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'en arriver à une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet entre elles et l'exposition au médicament.

Des cas de réaction allergique ou d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie, ont été rapportés chez des patients traités par HyperRAB® S/D. Les injections intramusculaires

d'immunoglobulines peuvent provoquer une douleur au point d'injection. Il est arrivé que des injections répétées provoquent une sensibilisation chez des patients présentant un déficit en immunoglobulines.

Les effets indésirables énumérés ci-après sont ceux qui ont été le plus souvent rapportés depuis la commercialisation du produit :

Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique*, Hypersensibilité*
Troubles du système nerveux	Hypoesthésie
Troubles gastro-intestinaux	Nausées
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, myalgie, extrémités douloureuses

* Ces réactions se sont manifestées par des étourdissements, une paresthésie, une éruption cutanée, des bouffées vasomotrices, une dyspnée, de la tachypnée, une douleur oropharyngée, une hyperhidrose et un érythème.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Il ne faut pas administrer de nouvelles doses d'HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) une fois le traitement par le vaccin antirabique amorcé, parce qu'elles pourraient empêcher l'immunité active recherchée en administrant ce vaccin de s'exprimer pleinement.

Les autres anticorps que contient HyperRAB® peuvent entraver la réaction aux vaccins vivants comme ceux dirigés contre la rougeole, les oreillons, la poliomyélite ou la rubéole. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés dans les 3 mois suivant l'administration d'HyperRAB®.

Ne pas diluer HyperRAB® dans une solution isotonique de chlorure de sodium. Utiliser plutôt une solution aqueuse de dextrose à 5 %.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'immunoglobuline antirabique humaine fournit immédiatement au patient non vacciné contre la rage une protection passive par des anticorps neutralisants en attendant qu'il réagisse au vaccin antirabique en produisant activement ses propres anticorps.

10.2 Pharmacodynamie

Voir la section 10.1.

10.3 Pharmacocinétique

Lors d'une étude clinique réalisée chez 12 volontaires sains ayant reçu par voie intramusculaire 20 UI/kg d'HyperRAB® (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. L'immunoglobuline antirabique humaine est biodisponible dans la circulation sanguine, de 1 à 2 jours après l'administration par voie intramusculaire. La demi-vie de l'immunoglobuline antirabique humaine est d'environ 3 à 4 semaines, mais elle peut varier d'un patient à l'autre.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas le congeler. Ne pas administrer la solution si elle a gelé.

Au cours de la durée de conservation, HyperRAB® peut aussi être conservé à la température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C), pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Après avoir été conservé à la température ambiante, le produit doit être utilisé ou jeté; il ne doit pas être réfrigéré de nouveau.

Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Les flacons sont à usage unique. Jeter tout reste de solution une fois le flacon entamé.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : HyperRAB®

Dénomination commune : immunoglobuline antirabique humaine

Caractéristiques du produit

HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine) est une solution stérile d'immunoglobuline antirabique humaine pour injection intramusculaire; elle est limpide ou opalescente, incolore, jaunâtre ou brunâtre et ne contient aucun agent de conservation. HyperRAB® est préparé à partir de pools de plasma humain provenant de donneurs sains (hyperimmunisés par le vaccin antirabique) par fractionnement de Cohn, par précipitation du caprylate et filtration, par incubation avec caprylate, par chromatographie sur résine échangeuse d'anions, par nanofiltration et par incubation à un pH faible. HyperRAB® renferme de 15 à 18 % de protéines dans de la glycine de 0,16 à 0,26 M et son pH va de 4,1 à 4,8. Ce produit a été normalisé en fonction de l'immunoglobuline antirabique étalon des États-Unis de façon que son activité corresponde à celle de 300 UI/mL au minimum. L'unité d'activité étatsunienne est équivalente à l'unité internationale (UI) fixée pour les anticorps antirabiques.

Inactivation virale

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 d'HyperRAB® 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 d'HyperRAB® 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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Dans le cadre d'une étude clinique, une seule dose d'HyperRAB® de 20 UI/kg a été administrée par voie intramusculaire à 12 adultes sains. Cela fait, les titres sériques d'anticorps antirabiques conférant une immunité passive ont été mesurés pendant 21 jours. Ce produit a été bien toléré et a provoqué la production de titres décelables d'anticorps dirigés contre le virus de la rage qui se sont maintenus pendant les 21 jours qu'a duré l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel cancérigène ou mutagène, ou de déterminer si HyperRAB® a des répercussions sur la fertilité des mâles ou des femelles. Aucune étude à long terme n'a été menée en vue d'évaluer l'immunogénicité.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

HyperRAB®
(Immunoglobuline antirabique humaine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **HyperRAB®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **HyperRAB®** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Votre professionnel de la santé doit discuter avec vous des bienfaits escomptés de ce produit et des risques qu'il comporte avant de vous le prescrire ou de vous l'administrer.
- Ce produit doit être administré par injection intramusculaire seulement. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
- Ce produit est fabriqué à partir de plasma humain qui pourrait théoriquement contenir des agents infectieux, tels que des virus, risquant de provoquer des maladies.

Pourquoi utilise-t-on HyperRAB®?

- **HyperRAB®** est utilisé en association avec un vaccin pour aider à prévenir la rage chez les personnes qui pourraient avoir été exposées à cette maladie après être entrées en contact avec un animal infecté.

Comment HyperRAB® agit-il?

Les vaccins agissent en stimulant la production, par votre système immunitaire, d'anticorps dirigés contre une maladie en particulier. Comme l'effet des vaccins dépend de cette réaction immunitaire, ces derniers prennent un certain temps à agir et ne sont pas efficaces tout de suite. **HyperRAB®** est fabriqué à partir du sang de personnes qui ont été vaccinées contre la rage et qui, de ce fait, contient déjà des anticorps dirigés contre cette maladie. Il commence à agir immédiatement après avoir été injecté et vous protège contre la rage jusqu'à ce que votre organisme se mette à produire ses propres anticorps sous l'effet du vaccin.

Quels sont les ingrédients d'HyperRAB®?

Ingrédient médicinal : immunoglobuline antirabique humaine
Ingrédient non médicinal : glycine

HyperRAB® se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

HyperRAB® est offert en flacons à usage unique dont le contenu a une activité moyenne correspondant à 300 unités internationales par mL (UI/mL).

- Flacon de 1 mL (contenant 300 UI)
- Flacon de 3 mL (contenant 900 UI)
- Flacon de 5 mL (contenant 1500 UI)

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir HyperRAB®, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- avez déjà fait une réaction à un produit qui, comme **HyperRAB®**, contient des immunoglobulines ou si vous présentez un déficit en immunoglobulines A (IgA);
- avez reçu un diagnostic de thrombopénie ou d'un autre trouble de la coagulation;
- avez déjà reçu un vaccin contre la rage;
- êtes enceinte ou allaitez.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec HyperRAB® :

- Certains types de vaccins comme ceux dirigés contre la rougeole, les oreillons, la poliomyélite ou la rubéole. Comme **HyperRAB®** pourrait nuire à l'efficacité de certains vaccins, vous devriez éviter de vous faire vacciner pendant les 3 mois qui suivent votre traitement par **HyperRAB®**.
- Si le professionnel de la santé doit diluer **HyperRAB®** pour traiter une plaie plus étendue, le seul diluant qu'il faut utiliser est une solution aqueuse de dextrose à 5 %. **HyperRAB®** ne doit pas être dilué dans une solution isotonique de chlorure de sodium.

Comment HyperRAB® s'administre-t-il?

- **HyperRAB®** doit être administré par un professionnel de la santé. Dans la mesure du possible, la dose d'**HyperRAB®** doit être injectée en entier autour de la morsure. Si le professionnel de la santé doit diluer **HyperRAB®** pour traiter une plaie plus étendue, le seul diluant qu'il faut utiliser est une solution de dextrose à 5 %. **HyperRAB®** ne doit pas être dilué dans une solution isotonique de chlorure de sodium.
- S'il n'est pas possible d'injecter la dose en entier autour de la plaie, il faut injecter le reste de la dose d'**HyperRAB®** par voie intramusculaire dans la partie supérieure du bras ou dans la partie externe de la cuisse. **HyperRAB®** ne doit pas être administré de façon systématique dans la région fessière et ne doit pas être injecté à l'endroit où vous avez reçu le vaccin contre la rage.

Dose habituelle
La dose recommandée d'**HyperRAB®** est de 20 UI/kg (ou 0,0665 mL/kg) de poids corporel. Idéalement, il faut l'administrer en même temps que la première dose de vaccin contre la rage, mais il est possible de l'administrer jusqu'à une semaine plus tard.

Surdose
On ne dispose d'aucune donnée sur les manifestations auxquelles il faut s'attendre advenant une surdose d'**HyperRAB®**. Cela dit, l'expérience acquise avec d'autres produits semblables porte à croire que les seuls problèmes à prévoir pourraient être une douleur et une sensibilité au point d'injection.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'**HyperRAB®**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HyperRAB®?

Lorsque vous recevez **HyperRAB®**, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus souvent rapportés avec **HyperRAB®** pendant les deux études cliniques menées chez un petit nombre de sujets ont été la douleur au site d'injection et le mal de tête. Les autres effets secondaires signalés (une seule fois chacun pendant ces études) ont été les suivants : maux de ventre, diarrhée, flatulence/gaz, présence d'une bosse au site d'injection, congestion nasale et douleur dans la bouche ou la gorge.

Les autres effets secondaires qui ont été signalés à la suite de l'emploi d'**HyperRAB®** sont, entre autres, un sens du toucher émoussé, des nausées, des douleurs aux muscles et aux articulations, des réactions d'hypersensibilité et des réactions allergiques.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
RARE			
Anaphylaxie (réaction allergique grave pouvant s'accompagner des symptômes suivants : étourdissements, engourdissements ou	-	OUI	OUI

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
picotements, éruption cutanée, bouffées vasomotrices ou rougeur de la peau, respiration difficile ou rapide, douleur dans la bouche et la gorge et transpiration excessive)			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

HyperRAB® doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C et ne doit pas être congelé. **HyperRAB®** peut aussi être conservé à la température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C) pendant une période allant jusqu'à 6 mois, en tout temps avant la date de péremption du produit. Après avoir été conservé à la température ambiante, le produit doit être utilisé ou jeté; il ne doit pas être réfrigéré de nouveau. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

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

Pour en savoir plus sur HyperRAB® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou peut être obtenu en composant le 1-866-482-5226.

Le présent feuillet a été rédigé par Grifols Therapeutics LLC.

Dernière révision : 19 mars 2021