

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HepaGam B[®]

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable

Liquide > 312 UI/mL

Préparation conforme à la référence internationale de l'Organisation mondiale de la santé (norme)

Agent d'immunisation passive

HepaGam B[®], indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle aux résultats d'études visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Les patients devraient être avisés de la nature de cette autorisation.

**Société Cangene
155 Innovation Drive
Winnipeg (Manitoba)
R3T 5Y3
Site Internet : www.cangene.com**

**Préparé le :
17 MARS 2009**

**N° de contrôle :
120746**

Approuvé le : 23 AVRIL 2009

**Ce produit a été approuvé en vertu des règlements visant
les avis de conformité conditionnelle pour l'une des
utilisations indiquées.**

Qu'est-ce qu'un avis de conformité conditionnelle?

Un avis de conformité conditionnelle (AC-C) est une approbation de commercialisation accordée à un produit par Santé Canada en fonction des aspects prometteurs des résultats cliniques montrant son efficacité.

Les produits ayant reçu un avis de conformité conditionnelle de Santé Canada se destinent au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves, de maladies qui mettent la vie du patient en danger ou d'autres gravement débilitantes. Ces produits doivent avoir prouvé leurs bienfaits potentiels, être de qualité supérieure et présenter un profil d'innocuité acceptable fondé sur une évaluation des risques et des bienfaits. En outre, ils doivent répondre à un besoin médical important mais non encore comblé au Canada ou apporter une amélioration importante en ce qui concerne les risques et les bienfaits par rapport à d'autres produits. Santé Canada a permis de rendre ce produit disponible à la condition que ses fabricants mènent d'autres essais cliniques pour en vérifier les bienfaits prévus dans un délai convenu.

En quoi cette monographie est-elle différente?

Cette monographie contient, au début de chaque partie importante, un encadré qui explique clairement quelle est la nature de l'autorisation de commercialisation. Les parties où l'avis de conformité conditionnelle est particulièrement important portent, dans la marge gauche, les lettres **AC-C**. Ces parties peuvent inclure, sans toutefois s'y limiter, les sujets suivants :

- **Indications et utilisations cliniques**
- **Action**
- **Avertissements et mises en garde**
- **Effets indésirables**
- **Posologie**
- **Essais cliniques.**

Signalement des effets indésirables et réédition de la monographie du produit

Nous invitons les fournisseurs de soins de santé à signaler tout effet indésirable associé à ce médicament ou à tout autre médicament à la Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés de Santé Canada au 1-866-234-2345. Cette monographie sera rééditée si l'innocuité du produit présente un risque inconnu auparavant ou si le fabricant fournit d'autres renseignements appuyant ses bienfaits cliniques. Dans le deuxième cas, et conformément aux règlements régissant l'avis de conformité conditionnelle, les conditions associées à l'autorisation de commercialisation seraient abolies.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	4
DESCRIPTION	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	5
CONTRE-INDICATIONS.....	6
AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE.....	7
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSE	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES DÉTAILLÉS	30
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS.....	35

HEPAGAM B®

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

HepaGam B, indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B survenant à la suite d'une transplantation hépatique, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle aux résultats d'études visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Les patients devraient être avisés de la nature de cette autorisation.

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / puissance pharmaceutique	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
<u>Intramusculaire</u> , indiquée pour la prophylaxie post-exposition <u>Intraveineuse</u> , indiquée pour le traitement consécutif à une transplantation hépatique	Liquide / > 312 UI/mL, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B	Liste détaillée à la partie <i>Formes posologiques, composition et conditionnement</i>

DESCRIPTION

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, est une solution stérile de fraction gammaglobuline (IgG) purifiée à partir de plasma humain contenant des anticorps dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs). HepaGam B est fabriqué à partir de plasma recueilli chez des donneurs en bonne santé et triés sur le volet possédant un nombre élevé d'anticorps anti-HBs purifiés par chromatographie sur colonne d'échange d'anions^{1,2}.

HepaGam B est préparé à partir d'un pool de plasma humain pouvant contenir les agents causaux de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus Planova 20 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe en fonction de leur taille et un traitement au solvant-détergent (au phosphate tri-n-butylétain et au Triton X-100^{MD}) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique³⁻⁵. Ces deux procédés visent à accroître l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission de plusieurs virus dont ceux de l'immunodéficience humaine, de l'hépatite B et de l'hépatite C. Cela dit, et malgré ces précautions, le potentiel de transmission de maladies par ces produits demeure. Il est possible aussi qu'ils contiennent

certains agents infectieux encore inconnus (voir AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE).

La puissance du produit est exprimée en unités internationales (UI) comme la préparation internationale d'immunoglobuline anti-hépatite B de référence de l'Organisation mondiale de la santé. Chaque fiole contient plus de 312 UI/mL d'anticorps anti-HBs.

HepaGam B est stabilisé avec 10 % de maltose et 0,03 % de polysorbate 80. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Prophylaxie post-exposition

HepaGam B est indiqué dans le traitement de l'exposition aiguë à du sang contenant l'antigène HBs, de l'exposition en phase périnatale de nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs, de l'exposition à cet antigène à l'occasion de rapports sexuels et de l'exposition dans un milieu où vit une personne ayant une infection aiguë au virus de l'hépatite B :

Exposition aiguë à du sang contenant l'antigène HBs

Exposition parentérale (piqûre avec des aiguilles, une morsure ou une coupure), par contact direct avec la muqueuse (éclaboussure accidentelle) ou par ingestion orale (agent de pipetage) à du matériel contenant l'antigène HBs, par exemple du sang, du plasma ou du sérum^{6,7}.

Exposition en phase périnatale de nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs
Nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs (avec ou sans l'antigène HBe)⁶.

Rapports sexuels avec une personne porteuse de l'antigène HBs

Partenaires sexuels de personnes porteuses de l'antigène HBs^{6,7}.

Exposition dans un milieu où vit une personne ayant une infection aiguë par le virus de l'hépatite B

Nouveau-nés de moins de 12 mois dont la mère ou la personne soignante principale est porteuse de l'antigène HBs. Autres contacts avec exposition identifiable du sang survenue dans le milieu de vie d'une personne infectée

HepaGam B est administré par voie intramusculaire pour la prophylaxie post-exposition.

Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

AC-C

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, est indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique chez les adultes atteints de l'hépatite B ou chez qui la répllication du virus de l'hépatite B est faible ou nulle^{8,9}.

L'efficacité de HepaGam B administré conjointement avec des antiviraux tels que la lamivudine fera l'objet d'une étude de confirmation de phase III. HepaGam doit être administré par voie intraveineuse pour cette utilisation. Pour de plus amples renseignements à ce sujet, consulter la PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES.

Sujets en gériatrie (de plus de 65 ans) : *Aucune donnée disponible.*

Sujets en pédiatrie (de moins de 18 ans) : HepaGam B a été jugé sécuritaire et efficace chez des sujets en pédiatrie (nourrissons dont la mère est porteuse d'antigènes HBs). Le taux de protection contre le développement de l'hépatite B chez ces enfants a atteint **98 %**. **Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été observé.**

CONTRE-INDICATIONS

HepaGam B est administré par voie intramusculaire dans la prophylaxie post-exposition. Chez les patients ayant une thrombocytopénie grave ou un problème de coagulation quelconque qui rendrait l'injection du produit par voie intramusculaire contre-indiquée, HepaGam B ne doit être administré que si les bienfaits prévus surpassent les risques potentiels.

AC-C

Patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques ou de réactions systémiques graves à tout composant du produit.

Patients ayant une déficience en immunoglobuline A (IgA). Bien que HepaGam B contienne moins de 40 µg/mL d'IgA, les personnes ayant une telle déficience pourraient produire des anticorps aux IgA et subir une réaction anaphylactoïde.

AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE

Avertissements et mises en garde importants

HepaGam B est préparé à partir d'un mélange de plasma humain pouvant contenir les agents causaux de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le risque que ce produit transmette des agents infectieux a été réduit grâce à des tests effectués sur le plasma des donneurs, au dépistage de certaines infections virales et à l'inactivation ou à l'élimination de certains virus durant la fabrication du produit. Malgré ces précautions, les produits tels que celui-ci peuvent transmettre des maladies. Il se peut aussi qu'ils contiennent des agents infectieux encore inconnus.

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Ces réactions peuvent survenir dans de très rares cas de déficience en immunoglobuline A et d'hypersensibilité aux gammaglobulines humaines. En cas de réaction allergique ou anaphylactique, cesser immédiatement l'administration du produit. En cas de choc, appliquer les pratiques courantes de traitement des chocs.

Le médecin doit aviser le patient que ce produit comporte des risques et des bienfaits avant de lui administrer ou prescrire (*voir AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE*).

Généralités

Bien que HepaGam B soit formulé pour être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, il ne peut être administré que par voie intraveineuse pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. Son administration intraveineuse est recommandée en raison de la grande quantité de produit devant être administrée par dose (35 mL) et parce que de nombreux patients ayant subi une transplantation hépatique souffrent de thrombocytopénie ou de troubles de coagulation à la suite de la transplantation, problèmes qui rendent l'administration intramusculaire du produit contre-indiquée.

AC-C

L'administration par voie intraveineuse du produit par suite d'une transplantation hépatique peut donner lieu à certains effets indésirables liés à la vitesse de perfusion du produit. La vitesse de perfusion recommandée à la partie **ADMINISTRATION** doit être minutieusement suivie. Les patients doivent être surveillés de près et soigneusement examinés en vue de déceler tout symptôme susceptible de survenir pendant et immédiatement après la perfusion.

Si les patients manifestent des réactions indésirables associés au traitement en raison de la formation de complexes immuns entre l'immunoglobuline anti-hépatite B et les antigènes de surface de l'hépatite B circulants, ajuster la posologie. Les symptômes liés aux complexes immuns doivent être traités par les antihistaminiques ou les analgésiques et la vitesse de perfusion de HepaGam B ralentie (*voir ADMINISTRATION*).

HepaGam B est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits constitués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, par exemple des virus, et l'agent de la maladie de Kreutzfeldt-Jakob. Le risque que de tels produits transmettent un agent infectieux a été atténué grâce à des tests de dépistage d'une exposition à certains virus effectués sur le plasma des donneurs, au dépistage de certaines infections virales et (ou) à l'inactivation ou l'élimination de certains virus durant la fabrication du produit. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus Planova 20 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe en fonction de leur taille et un traitement au solvant-détergent (au phosphate tri-n-butylétain et au Triton X-100^{MD}) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique³⁻⁵. Ces deux procédés visent à accroître l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission de plusieurs virus dont ceux de l'immunodéficience humaine, de l'hépatite B et de l'hépatite C. Cela dit, et malgré ces précautions, le potentiel de transmission de maladies par ces produits demeure. Il est possible aussi qu'ils contiennent certains agents infectieux encore inconnus. Les personnes qui reçoivent une perfusion de sang ou de produits du plasma peuvent manifester des signes et (ou) des symptômes d'une infection virale. Toute infection pouvant avoir été transmise par ce produit doit être signalée par le médecin ou un autre prestataire de soins de santé à la société Cangene, au 1 877-CANGENE (226-4363).

Problèmes de coagulation

HepaGam B est administré par voie intramusculaire dans la prophylaxie post-exposition. Chez les patients ayant une thrombocytopenie grave ou un problème de coagulation quelconque qui rendrait l'injection du produit par voie intramusculaire contre-indiquée, HepaGam B ne doit être administré par voie intraveineuse que si les bienfaits prévus surpassent les risques potentiels.

Problèmes rénaux

On a signalé que des immunoglobulines (humaines) administrées par voie intraveineuse ont causé une dysfonction rénale chez des patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë ou souffrant d'insuffisance rénale. Chez de tels patients, il est conseillé d'administrer les immunoglobulines (humaines) par voie intraveineuse à des concentrations et vitesses de perfusion minimales. Bien que des cas de dysfonction rénale aient été signalés par suite de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines (humaines) variées¹⁰⁻¹², la grande majorité de ces signalements faisaient intervenir des produits contenant un stabilisant de sucrose. **HepaGam B ne contient pas de stabilisant de sucrose.** Il est toutefois recommandé d'évaluer la fonction rénale du patient avant de lui administrer HepaGam B et à intervalles appropriés par la suite, surtout s'il risque de présenter une déficience rénale aiguë. Si une dysfonction rénale se manifeste, évaluer la pertinence, par un examen clinique, de ralentir la vitesse de perfusion de HepaGam B ou d'abandonner le traitement.

Réactions de sensibilité

Bien que l'on n'ait signalé aucune réaction allergique à la suite de l'administration de HepaGam B, (*voir* Interactions médicamenteuses, Aperçu), de l'épinéphrine et de la diphenhydramine doivent être mises à la disposition en cas de réaction allergique.

Populations particulières

Femmes enceintes

HepaGam B n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction animale. On ignore aussi s'il entraîne des effets nuisibles sur le fœtus quand il est administré à une femme enceinte ou s'il nuit à la fécondité. Cependant, les immunoglobulines ont été souvent et pendant de nombreuses années administrées durant la grossesse sans produire aucun effet négatif apparent sur la fécondité¹³. Les risques et les bienfaits de son administration doivent être évalués pour chaque cas individuel.

Durée de l'exposition durant la grossesse lors d'essais cliniques : aucune expérience.

Femmes qui allaitent

On ignore si HepaGam B est sécrété dans le lait maternel. Parce que de nombreux médicaments le sont, l'administration de HepaGam B à une femme qui allaite doit être envisagée avec prudence.

Sujets en pédiatrie (de moins de 18 ans)

HepaGam B a été jugé sécuritaire et efficace chez des sujets en pédiatrie (nourrissons dont la mère est porteuse d'antigènes HBs). Le taux de protection contre le développement de l'hépatite B chez ces enfants a atteint 98 %. Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été observé.

Sujets en gériatrie (de plus de 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de HepaGam B chez des sujets en gériatrie n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le niveau d'anticorps anti-HBs des patients doit être surveillé régulièrement.

Tests de glycémie

Le maltose contenu dans HepaGam B peut fausser les relevés de certains types de glucomètres, notamment ceux reposant sur la méthode du glucose déhydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ). Cela peut produire un relevé faussement élevé de la glycémie et, par conséquent, entraîner l'administration d'une dose trop forte d'insuline pouvant provoquer une hypoglycémie potentiellement mortelle. De véritables cas d'hypoglycémie pourraient aussi ne pas être traités en raison des relevés faussement élevés masquant la glycémie réelle.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Prophylaxie post-exposition

Deux cent cinquante-trois nourrissons dont la mère est porteuse de l'antigène HBs ont reçu une dose unique de HepaGam B et de vaccin contre l'hépatite B par voie intramusculaire

dans les douze heures suivant la naissance. Au total, 531 effets indésirables ont été signalés chez 159 des nourrissons (63 %). L'effet indésirable le plus souvent observé était la diarrhée (57 événements) et la fièvre (52 événements). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité modérée. Un seul effet indésirable, soit l'induration des cuisses droite et gauche, a été attribué possiblement au traitement. Au total, 43 effets indésirables graves ont été saisis sur les fiches d'observation de 38 nourrissons au cours de l'étude. Aucun d'entre eux n'était relié à l'administration de HepaGam B.

En outre, 42 personnes adultes de sexe masculin ou féminin ont reçu une dose unique de HepaGam B et de vaccin contre l'hépatite B dans les 48 heures suivant l'exposition possible (en raison d'une piqûre avec des aiguilles, d'une morsure, d'une coupure ou autre) au virus de l'hépatite B. Au total, 69 effets indésirables ont été signalés chez 25 des patients (60 %). L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée (12 événements). La plupart des événements ont été jugés modérés. Dix-neuf effets indésirables ont été attribués possiblement à l'administration de HepaGam B. Les effets indésirables les plus couramment signalés étaient la fièvre, l'arthralgie et la céphalée.

AC-C

Prévention de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Les réactions indésirables les plus prévisibles consécutives à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines telles que HepaGam B sont les frissons, la fièvre, les céphalées, les vomissements, les réactions allergiques, la nausée, l'arthralgie et les douleurs modérées dans le bas du dos^{8, 9, 14}. À l'issue d'essais cliniques menés chez des patients ayant reçu une transplantation hépatique, des réactions indésirables au médicament comme des tremblements et de l'hypotension ont été signalées chez deux des quatorze patients ayant reçu des injections intraveineuses de HepaGam B¹⁵. À l'issue d'études menées chez des sujets volontaires en bonne santé, une seule réaction indésirable a été signalée chez les soixante-dix sujets adultes ayant reçu une injection intramusculaire de HepaGam B¹⁵.

Bien qu'aucune réaction anaphylactique n'ait été signalée à la suite de l'administration de HepaGam B, des réactions anaphylactiques ont été signalées dans de rares occasions après l'administration intraveineuse de produits d'immunoglobuline humaine (*voir MISES EN GARDE ET AVERTISSEMENTS, Généralités*)¹⁶.

Essais cliniques – réactions indésirables au médicament

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions particulières, le taux de réactions indésirables observées dans les essais cliniques peut ne pas refléter celui observé dans la réalité et celui-ci ne doit pas être comparé aux taux obtenus à l'issue d'essais cliniques menés sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les réactions indésirables au médicament observées dans les essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables du médicament et pour obtenir une approximation des taux.

Transplantation hépatique en cas d'hépatite B

À l'occasion d'un essai clinique en cours, seulement deux réactions indésirables au médicament ont été signalées à la suite de 313 injections de HepaGam B (< 1 %) chez quatorze patients ayant subi une transplantation hépatique. Ces réactions ont été signalées à l'occasion de l'analyse provisoire d'une étude de phase III portant sur HepaGam B utilisé pour prévenir la récurrence de

l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. Cette étude a utilisé le schéma posologique recommandé au **tableau 4** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les deux réactions indésirables, soit des tremblements et de l'hypotension, ont été signalées par deux patients. Ces réactions ont été associées à une seule perfusion de HepaGam B administrée durant la première semaine après la transplantation. Elles se sont dissipées le jour même et ne sont pas réapparues à l'occasion des perfusions ultérieures de HepaGam B.

Études chez des sujets volontaires en bonne santé

Soixante-dix hommes et femmes volontaires en bonne santé ont reçu une dose unique de HepaGam B ou d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B par voie intramusculaire à l'occasion d'essais cliniques¹⁵. Dix-sept sujets ont signalé trente effets indésirables après avoir reçu HepaGam B. Les effets indésirables les plus souvent signalés l'ont été par quatre sujets (6 %) qui ont éprouvé des céphalées, sept autres (10 %) les symptômes du rhume ou de la grippe et deux autres (3%) des étourdissements ou évanouissements. La plupart des effets indésirables ont été jugés modérés. Un effet indésirable, soit un épisode de nausée, a été jugé lié au médicament. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Un nombre similaire de sujets du groupe de comparaison a signalé des effets indésirables.

Résultats anormaux – hématologie et chimie clinique

Aucune valeur anormale relative à l'hématologie ou à la chimie clinique n'a été signalée en rapport avec l'administration de HepaGam B.

Réactions indésirables après la commercialisation du médicament

Jusqu'à présent, deux effets indésirables associés à deux différents cas ont été signalés par des professionnels de la santé. Chez ces patients, HepaGam B avait été administré pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique.

Classement selon le système MedDRA	Terminologie privilégiée par le MedDRA
Troubles gastro-intestinaux	Dyspepsie
Troubles de santé généraux et problèmes au site d'administration	Dorsalgie

Le patient chez qui de la dyspepsie s'est manifestée avait des antécédents de reflux gastro-œsophagien pathologique et une prédisposition à cette maladie.

Aucun effet indésirable n'a été signalé par suite de l'utilisation du produit à titre de prophylaxie post-exposition.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- Vaccins à virus vivants atténués : L'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués pendant trois mois ou plus (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu*)

Aperçu

L'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins à virus vivants atténués tels ceux de la rougeole, des oreillons et de la varicelle^{14, 17, 18}. L'administration de vaccins à virus vivants atténués peut être différée jusqu'à environ trois mois après l'administration de HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B injectable. Les personnes ayant reçu HepaGam B moins de quatorze jours après avoir reçu un vaccin à virus vivant atténué doivent être revaccinées trois mois après avoir reçu l'immunoglobuline, à moins que les résultats de tests sérologiques ne révèlent la présence d'anticorps¹⁹.

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation concomitante de HepaGam B et d'autres médicaments.

Les anticorps présents dans HepaGam B peuvent interférer avec certains tests sérologiques (*voir Interactions avec les épreuves de laboratoire*).

Interactions avec d'autres médicaments

Tableau 1 Interactions médicamenteuses potentielles ou établies

Immunoglobulines (humaine) anti-hépatite B	Référence	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivants atténués (ex., rougeole, rubéole, oreillons, varicelle)	T	L'immunoglobuline peut entraver leur efficacité	Si l'immunoglobuline est administrée dans les quatorze jours suivant la vaccination, une seconde vaccination doit être envisagée.

Légende : T = théorique

L'administration de vaccins à virus vivants atténués avant ou après l'administration de HepaGam B doit être conforme aux recommandations du Comité consultatif canadien de l'immunisation¹⁹.

Les interactions du produit avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions avec des aliments

Les interactions du produit avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions avec des produits à base de plante

Les interactions du produit avec d'autres produits à base de plante n'ont pas été établies.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

Après l'administration d'une immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B, une augmentation passagère d'anticorps passivement transférés dans le sang des patients peut produire des relevés faussement positifs des tests sérologiques (ex., test de « Coombs »).

Le maltose contenu dans HepaGam B peut fausser les relevés de certains types de glucomètres, notamment ceux reposant sur la méthode du glucose déhydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH-PQQ) (*voir* AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE, Tests de glycémie). Même si HepaGam B est administré par voie intraveineuse, compte tenu de la possibilité de produire un relevé de glycémie faussement élevé, seuls les glucomètres ne mesurant que le glucose doivent être utilisés pour mesurer ou surveiller la glycémie chez les patients recevant par voie parentérale des produits contenant du maltose, dont HepaGam B.

Les renseignements portant sur l'appareil ou la méthode de mesure de la glycémie doivent être consultés attentivement afin de déterminer si la méthode convient quand on utilise des produits contenant du maltose administrés par voie parentérale. En cas de doute, communiquer avec le fabricant de l'appareil ou des bâtonnets.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations relatives à la posologie

Prophylaxie post-exposition

HepaGam B doit être administré par voie intramusculaire conformément aux directives ci-dessous dans la prophylaxie post-exposition :

Il importe d'utiliser un flacon différent ainsi qu'une seringue et une aiguille stériles pour chaque patient pour ainsi éviter la transmission d'agents infectieux.

HepaGam B peut être administré simultanément (mais à un site différent) à un vaccin anti-hépatite B, ou jusqu'à un mois avant celui-ci, sans que la réaction immunitaire active au vaccin ne soit altérée^{6,7}. L'efficacité des vaccins à virus vivant atténué peut toutefois être atténuée par l'administration d'immunoglobulines et il peut être nécessaire de vacciner le patient à nouveau.

Exposition aiguë à du sang contenant l'antigène HBs

Le table 2 ci-dessous présente un résumé des paramètres de la prophylaxie par HepaGam B par suite d'une lésion percutanée (piqûre d'aiguille, morsure, coupure) ou d'une exposition des membranes oculaires ou des muqueuses à du sang en fonction de la source de l'exposition et de l'état de vaccination de la personne. Pour que le traitement soit plus efficace, la prophylaxie par HepaGam B doit être administrée dès que possible après

l'exposition du fait que sa valeur après sept jours suivant l'exposition n'est pas certaine^{6,7}. Injecter 0,06 mL/kg de poids corporel par voie intramusculaire le plus tôt possible après une exposition et dans les 24 heures si possible. Consulter la notice d'accompagnement du vaccin anti-hépatite B pour connaître la posologie du vaccin.

Chez les personnes qui refusent de se faire vacciner contre l'hépatite B ou qui ne réagissent pas à ce vaccin, une deuxième dose de HepaGam B doit être administrée un mois après la première dose.

Tableau 2 Recommandations relatives à la prophylaxie de l'hépatite B par suite d'une lésion percutanée ou d'une exposition des muqueuses

Source	Personne exposée	
	Non vaccinée	Vaccinée
Porteur positif de l'antigène HBs	1. Administrer immédiatement l'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) x 1* 2. Commencer à administrer une série de vaccins anti-hépatite B †	1. Vérifier si la personne exposée possède les anticorps anti-HBs 2. Si les anticorps sont inadéquats ‡, administrer l'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) x 1 immédiatement et soit un rappel du vaccin anti-hépatite B ou une deuxième dose d'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine)* 1 mois plus tard.
Source connue – personne très à risque d'être porteuse de l'antigène HBs	1. Commencer à administrer une série de vaccins anti-hépatite B 2. Vérifier si la source a l'antigène HBs. Si c'est le cas, administrer l'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) x 1	1. Vérifier si la source a l'antigène HBs seulement si la personne exposée ne réagit pas au vaccin; si la source a l'antigène HBs, administrer immédiatement l'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) x 1 et soit un rappel du vaccin anti-hépatite B ou une deuxième dose d'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine)* 1 mois plus tard §
Source connue – personne peu à risque d'être porteuse de l'antigène anti-HBs	Commencer à administrer une série de vaccins anti-hépatite B	Aucune action requise
Source inconnue	Commencer à administrer une série de vaccins anti-hépatite B	Aucune action requise

* Dose d'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) de 0,06 mL/kg i.m.

† Consulter les recommandations du fabricant concernant la posologie.

‡ Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 mUI/mL par dosage radio-immunologique, négatif par dosage immunoenzymatique.

§ Il est préférable d'administrer deux doses d'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) après avoir administré au moins quatre doses de vaccin.

Prophylaxie de nourrissons dont la mère est porteuse de l'antigène HBs avec ou sans l'antigène HBe

Le tableau 3 illustre la posologie recommandée relative à la prophylaxie anti-hépatite B de nourrissons dont la mère est reconnue porteuse de l'antigène HBs ou n'a pas fait l'objet de tests de dépistage. Les nourrissons dont la mère est porteuse de l'antigène doivent recevoir 0,5 mL de HepaGam B après leur stabilisation physiologique, de préférence dans les douze heures suivant la naissance. La vaccination contre l'hépatite B doit être entreprise simultanément (à moins d'être contre-indiquée). La première dose de vaccin doit être donnée simultanément à HepaGam B, à un site différent toutefois. Les doses subséquentes de

vaccin doivent être administrées conformément aux recommandations du fabricant. Les femmes admises pour un accouchement n'ayant pas fait l'objet de tests de dépistage de l'antigène HBs en période prénatale doivent subir ce test. Pendant l'attente des résultats, le nourrisson doit recevoir un vaccin anti-hépatite B dans les douze heures suivant la naissance (voir la posologie recommandée par le fabricant). S'il s'avère que la mère est porteuse de l'antigène HBs, le nourrisson doit recevoir 0,5 mL de HepaGam B dès que possible et dans les sept jours suivant la naissance; cela dit, l'efficacité de HepaGam B administré après que le nourrisson ait plus de 48 heures est inconnue²⁰. Les tests de dépistage de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs sont recommandés entre l'âge de douze et quinze mois. Si l'antigène HBs n'est pas décelé mais que des anticorps anti-HBs sont observés, le nourrisson a été protégé⁶.

Tableau 3 Calendrier recommandé relatif à l'immunoprophylaxie anti-hépatite B visant à prévenir la transmission du virus de l'hépatite B en période périnatale¹

Administrer	Âge du nourrisson	
	Nourrisson dont la mère est reconnue porteuse de l'antigène HBs	Nourrisson dont la mère n'a pas fait l'objet de tests de dépistage de l'antigène HBs
Première vaccination* Immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) †	À la naissance (dans les 12 heures) À la naissance (dans les 12 heures)	À la naissance (dans les 12 heures) Si les tests révèlent que la mère est porteuse de l'antigène HBs, administrer une dose au nourrisson le plus tôt possible, dans un délai maximal d'une semaine après la naissance
Deuxième vaccination*	1 mois	1 – 2 mois
Troisième vaccination*	6 mois‡	6 mois‡

* Voir la posologie recommandée par le fabricant

† Administrer 0,5 mL par voie intramusculaire à un site différent de celui utilisé pour la vaccination.

‡ Voir les recommandations de l'ACIP¹.

Rapports sexuels avec une personne porteuse de l'antigène HBs

Toute personne à risque dont le partenaire sexuel a une infection aiguë à l'hépatite B doit recevoir une dose unique de HepaGam B (0,06 mL/kg) et une série de vaccins anti-hépatite B (si le vaccin n'est pas contre-indiqué) dans les quatorze jours suivant le dernier rapport sexuel ou si les rapports sexuels avec la personne infectée se poursuivront. L'administration du vaccin et de HepaGam B peut contribuer à l'efficacité du traitement post-exposition. Le vaccin confère l'avantage d'offrir une protection prolongée^{6,7}.

Exposition dans un milieu où vit une personne ayant une infection aiguë à l'hépatite B

La prophylaxie des nourrissons de moins de douze mois par 0,5 mL de HepaGam B et d'un vaccin anti-hépatite B est indiquée quand la mère ou le soignant principal du nourrisson a une infection aiguë à l'hépatite B. La prophylaxie en cas de contact dans un milieu de vie où vivent d'autres personnes ayant une infection aiguë à l'hépatite B n'est pas indiquée à moins qu'il n'y ait eu une exposition identifiable avec le cas de référence, par exemple par suite du partage d'une brosse à dent ou d'un rasoir. Ces expositions doivent être traitées comme un rapport sexuel. Si le cas de référence devient porteur du virus de l'hépatite B, toutes les personnes ayant été en contact avec lui doivent recevoir un vaccin anti-hépatite B^{6,7}.

Administration

HepaGam B doit être préparé en vue de son administration par voie intramusculaire dans des conditions d'asepsie. **NE PAS REMUER LE FLACON; ÉVITER DE FAIRE MOUSSER.** Avant d'administrer un médicament parentéral, vérifier si le produit montre des signes de décoloration ou si un dépôt de particules s'y est formé. HepaGam B doit être administré par voie intramusculaire dans les douze heures suivant la naissance d'un nourrisson ou dans les quarante-huit heures suivant l'exposition au virus chez un adulte. Injecter le produit dans le deltoïde ou dans la partie antérolatérale de la cuisse d'un nourrisson né à terme. S'il est administré conjointement avec un vaccin anti-hépatite B, HepaGam B doit être injecté à un site différent pour prévenir la neutralisation du vaccin.

AC-C

Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Pour la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique chez des patients adultes atteints d'hépatite B, HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B injectable, doit être administré par voie intraveineuse pour atteindre des taux sériques d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/ml tel qu'indiqué ci-dessous^{8,9}.

Ces recommandations en matière de dosage s'appuient sur un examen systématique des rapports d'essais cliniques et sur une méta-analyse réalisés par la société Cangene (*voir* PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, Essais cliniques). Il a été constaté que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatite B est plus efficace lorsqu'elle est administrée à fortes doses (pour atteindre des taux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/ml) pendant de longues périodes (plus de 6 mois). La posologie recommandée ci-dessous est conçue pour obtenir des niveaux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/ml. Ce schéma posologique se fonde sur celui publié par Terrault et al., 1996²¹ et revu par Shouval et Samuel, 2000²². Il est actuellement l'objet d'une évaluation dans des essais cliniques de phase III. Les recommandations relatives aux ajustements de la dose s'appuient sur les travaux de McGory et al., 1996²³ qui ont utilisé le même schéma posologique.

Dose recommandée et ajustement de la dose⁹

Chaque dose de HepaGam B doit être administrée par voie intraveineuse à raison de 35 ml (10 920 UI d'anticorps anti-HBs). La première dose doit être administrée parallèlement à la transplantation hépatique (phase anhépatique) et suivie de doses ultérieures tel que recommandé au **tableau 4**. Les niveaux d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés après la première semaine de traitement afin de permettre un ajustement initial de la dose.

Table 2 Schéma posologique de HepaGam B

Phase anhépatique*	Première semaine après l'intervention*	Mois 1, 2 et 3 après l'intervention	4 ^e mois et suivants
Dose initiale	Quotidiennement du jour 1 au jour 7	Aux quinzaines à compter du jour 14	Une fois par mois
* Les niveaux d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés après la première semaine de traitement afin de permettre un ajustement initial du dosage.			

Des ajustements de la dose de HepaGam B peuvent être nécessaires chez les patients qui n'atteignent pas des taux d'anticorps anti-HBs de 500 mUI/ml au cours de la première semaine qui suit la transplantation. Les patients qui éprouvent des saignements après l'opération ou qui sont soumis à un drainage de fluide abdominal (> 500 ml) ou à une plasmaphérèse sont

particulièrement susceptibles de perdre d'importantes quantités d'anticorps anti-HBs circulants. Il est recommandé d'ajuster la dose comme suit :

- le schéma posologique doit être augmenté à 5 460 UI (17,5 ml IV) toutes les six heures jusqu'à ce que le niveau d'anticorps anti-HBs ciblé soit atteint²³.

Une surveillance systématique des taux sériques d'antigènes de surface de l'hépatite B, du virus de l'hépatite B à ADN et d'antigènes e de l'hépatite B doit être effectuée afin d'évaluer la pertinence de poursuivre le traitement par HepaGam B et (ou) d'ajuster la dose.

Chez les patients qui manifestent des réactions indésirables au traitement, surtout au cours de la première période post-opératoire lorsque des complexes immuns peuvent se former à partir de grandes quantités d'immunoglobuline anti-hépatite B liée aux antigènes de surface de l'hépatite B par immunoprécipitation, la vitesse de perfusion de HepaGam B doit être ralentie. Les symptômes associés à la formation d'un complexe immunitaire doivent être traités avec des antihistaminiques ou des analgésiques.

Omission d'une dose

En cas d'omission d'une dose, administrer HepaGam B dès que possible. La posologie ultérieure et le dosage HepaGam B devront être établis par le médecin traitant en fonction du schéma posologique du produit (*voir DOSE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT DE LA DOSE*).

Administration

HepaGam B doit être préparé pour une administration intraveineuse dans des conditions d'asepsie. **NE PAS REMUER LA FIOLE; ÉVITER DE FAIRE MOUSSER.** Avant leur administration, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules ou de signes de décoloration.

- HepaGam B doit être administré par un tube de perfusion distinct IV à l'aide d'un ensemble d'administration intraveineux comportant un filtre intégré au tube et une pompe à perfusion à débit constant.
- Le débit doit être réglé à 2 ml par minute.
- Le débit de perfusion doit être réduit à 1 ml par minute ou à un niveau moindre si le patient éprouve une gêne ou si la vitesse de perfusion pose problème.

SURDOSE

Les conséquences d'une surdose sont inconnues.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Prophylaxie post-exposition

Des études cliniques antérieures à 1983 et portant sur des immunoglobulines anti-hépatite B similaires à HepaGam B ont montré qu'il est avantageux d'administrer simultanément un vaccin anti-hépatite B et l'immunoglobuline anti-hépatite B (humaine) par voie intramusculaire. Les *Centers for Disease Control* et le *Prevention Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* recommandent d'administrer la prophylaxie combinée à la suite de certaines expositions au virus de l'hépatite B^{6,7}. Les recommandations relatives à une post-exposition sont basées sur les données disponibles sur l'efficacité provenant principalement d'études menées chez des nouveaux-nés^{6,7}. Les cas d'hépatite B sont rarement observés par suite d'une exposition au virus de l'hépatite B chez des personnes ayant déjà des anticorps anti-HBs.

AC-C Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

La réinfection par le virus de l'hépatite B est la conséquence immédiate d'une réinfection du greffon, soit par des particules du virus en circulation, soit par des particules du virus en provenance des zones extrahépatiques, ou les deux.

Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline anti-hépatite B protège le foie greffé contre une réinfection par le virus de l'hépatite B n'a pas encore été élucidé. Une des hypothèses suggère que les immunoglobulines anti-hépatite B protègent les hépatocytes naïfs contre le relargage du virus de l'hépatite B en provenance des zones extrahépatiques en bloquant les récepteurs putatifs du virus²². Il se peut aussi que l'immunoglobuline neutralise les virions en circulation au moyen d'une immunoprécipitation et de la formation d'un complexe immun ou qu'elle provoque une réaction de cytotoxicité dépendante des anticorps conduisant à la lyse des cellules cibles²². De plus, il a été montré que l'immunoglobuline peut se lier aux hépatocytes et interagir avec les antigènes de surface de l'hépatite B à l'intérieur des cellules²⁴.

Quel que soit le mécanisme, il y a des preuves de réaction liée à la dose dans le traitement par les immunoglobulines anti-hépatite B^{8,9,25}.

AC-C Pharmacodynamique

Les produits d'immunoglobuline anti-hépatite B procurent une immunisation passive contre le virus de l'hépatite B, diminuent de façon significative l'hépatite B récurrente et augmentent les chances de survie du patient et du greffon par suite d'une transplantation hépatique chez les patients ayant des antigènes de surface de l'hépatite B^{8,21,26}.

L'efficacité clinique d'une prophylaxie par ce type d'immunoglobuline dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique est liée à la dose, à la durée de l'administration et à l'état de répllication virale chez le patient au moment de la transplantation^{8,21,26}.

L'immunoglobuline anti-hépatite B est plus efficace lorsqu'elle est administrée à fortes doses (pour obtenir un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 500 mUI/ml) et pendant de longues périodes (plus de six mois)⁵. Une méta-analyse des données des études a montré que les patients traités pendant longtemps par de fortes doses d'immunoglobuline anti-hépatite B affichent un taux d'hépatite B récurrente de 15,2 %, comparativement à un taux de récurrence de 40,4 % chez les sujets traités pendant longtemps par de faibles doses d'immunoglobuline anti-hépatite B⁹. L'immunoprophylaxie à court terme par l'immunoglobuline anti-hépatite B peut retarder la récurrence de l'hépatite B, mais le taux global de réinfection est identique à celui des patients non traités²². De plus, il importe que le traitement se poursuive sur une longue période de temps.

L'absence de réplication virale (absence d'antigènes e de l'hépatite B et [ou] de virus de l'hépatite B à ADN dans le sérum) au moment de la transplantation hépatique est associée à un accroissement de l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatite B (voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, tableau 9)^{8,9}. En conclusion, HepaGam B est recommandé chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas de réplication virale au moment de la transplantation hépatique.

AC-C

Pharmacocinétique

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée pharmacocinétique disponible sur l'administration de HepaGam B par voie intraveineuse chez des patients ayant subi une transplantation hépatique. La capacité du schéma posologique présenté (voir **tableau 4** dans la partie DOSAGE ET ADMINISTRATION) de maintenir les taux d'anticorps anti-HBs a été examinée à l'occasion d'une analyse provisoire portant sur quatorze patients atteints d'hépatite B ayant reçu une transplantation hépatique dans un essai clinique continu¹⁵. Les niveaux d'anticorps anti-HBs prélevés avant et après chaque dose ont indiqué que le taux souhaité (500 mUI/ml) a été atteint après quelques premières doses de HepaGam B et que celui-ci s'est maintenu pendant l'année qui a suivi l'intervention chez douze des quatorze patients. Tel qu'indiqué ci-dessus dans la partie portant sur les considérations relatives au dosage, ces taux étaient associés à l'efficacité du traitement^{21,22}.

Le profil pharmacocinétique de HepaGam B après une injection intramusculaire de 0,06 ml/kg est résumé au **tableau 5**.

Tableau 5 Sommaire des paramètres pharmacocinétiques consécutifs à une injection intramusculaire de HepaGam B chez des sujets volontaires en bonne santé

	C_{max}	$t_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₄	Volume distribué
Moyenne de la dose unique	211,6 mUI/mL	24,5 jours	8253,9 mUI* jour/mL	7,0 ± 1,5 L

Absorption

Un essai pharmacocinétique de HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B injectable, administré par voie intramusculaire à trente hommes et femmes volontaires en bonne santé a révélé des paramètres pharmacocinétiques similaires à ceux relevés par Scheiermann et

Kuwert²⁷. Le volume distribué était de 7,0 l (plus ou moins 1,5 l). La concentration maximale de HepaGam B a été de 215,6 mUI/ml, taux atteint 5,4 jours (plus ou moins 2,4 jours) après l'administration. La concentration maximale d'anticorps anti-HBs obtenue par HepaGam B était conforme à celle de l'immunoglobuline anti-hépatite B offerte sur le marché lorsque comparée dans de mêmes essais pharmacocinétiques¹⁵. Le délai d'action de HepaGam B est immédiat et celui pour atteindre l'état stationnaire entre les espaces intravasculaires et extravasculaires est d'environ cinq jours.

Distribution

La biodisponibilité de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour utilisation intraveineuse est complète et immédiate¹⁴. La gammaglobuline est rapidement distribuée entre le fluide plasmatique et extravasculaire¹⁴. Il est démontré que les produits à base d'immunoglobuline traversent peu les barrières hématoencéphaliques intactes²⁸.

Métabolisme

Les immunoglobulines et complexes immuns sont dégradés dans le système réticulo-endothélial¹⁴.

Excrétion

La demi-vie d'élimination de HepaGam B est de 24,5 jours après l'administration intramusculaire. Selon des études menées sur d'autres produits à base d'immunoglobulines²⁹, une légère diminution de la demi-vie d'élimination est prévisible en cas d'administration intraveineuse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer dans des conditions de réfrigération (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas **utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.**

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit doit être amené à la température ambiante ou à la température du corps avant son utilisation.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou qui présentent des dépôts.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B injectable, est une solution stérile d'une fraction de gammaglobuline purifiée (5 % ou 50 mg/ml) contenant des anticorps de l'antigène de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs).

Composition

HepaGam B ne contient pas d'agent de conservation et est stabilisé avec 10 % de maltose et 0,03 % de polysorbate 80. Chaque fiole est à usage unique.

Ingrédients :

- Protéine de plasma humain (≥ 96 % gammaglobuline humaine)
- Maltose
- Polysorbate 80
- Peut contenir des traces de phosphate tri-n-butylétain phosphate et de Triton X-100^{MD}

Conditionnement

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B, est fourni comme suit :

Un carton contenant une dose unique de **1 ml** (> 312 UI/ml) dans une fiole de verre de 3 ml muni d'un sceau de plastique détachable et un feuillet d'information.

Un carton contenant une dose unique de **5 ml** (> 312 UI/ml) dans une fiole de verre de 6 ml muni d'un sceau de plastique détachable et un feuillet d'information.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

HepaGam B, indiqué pour la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle aux résultats d'analyses visant à vérifier ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de cette autorisation.

Propriétés physicochimiques : Protéine monomère ayant un coefficient de sédimentation de 7 S et un poids moléculaire variant entre 146 000 et 170 000 Da. Teneur en glucides d'environ 2 à 3 %.

Caractéristiques du produit

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B injectable, est une solution stérile de fraction gammaglobuline purifiée (à 5 % ou 50 mg/mL) qui contient des activateurs polyclonaux dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs). Il est préparé à partir de plasma humain provenant de donneurs dont le niveau d'anticorps anti-HBs est élevé. Ce plasma est purifié par chromatographie sur colonne d'échange d'anions^{1,7}. Le processus de fabrication comprend deux étapes pendant lesquelles le virus est inactivé ou éliminé, un traitement au solvant-détergent (au phosphate tri-n-butylétain et au Triton X-100^{MD}) et une filtration par un filtre Planova 20 nm (*voir Inactivation virale*)³⁻⁵.

La potentialité du produit est exprimée en unités internationales (UI) par comparaison à la préparation référence de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relative aux immunoglobulines anti-hépatiques B. Chaque fiole contient plus de 312 UI/mL.

Inactivation virale

Le plasma contenant des anticorps anti-HBs est recueilli dans des établissements de prélèvement sanguin autorisés par le bureau américain des aliments et des drogues (FDA). Les donneurs, soigneusement sélectionnés, doivent répondre à des critères d'ordre physique et se soumettre à des questionnaires et entrevues visant à évaluer le risque d'exposition à certains virus. Pour chaque don de plasma, on vérifie la présence d'anticorps du VIH 1 et 2, du virus de l'hépatite C et des antigènes de l'hépatite B. Des tests de réaction en chaîne de la polymérase ont aussi été effectués pour détecter la présence de virus avec enveloppe (hépatite C, VIH-1 et hépatite B) et sans enveloppe (hépatite A et parvovirus B-19) dans de petits pools de plasma représentant chacun des dons utilisés dans la fabrication de HepaGam B. Par mesure de précaution supplémentaire, on vérifie la présence d'antigènes de l'hépatite B dans chaque pool de plasma.

Pour accroître encore plus l'innocuité du produit et réduire le risque de transmission virale, le processus de fabrication fait intervenir deux étapes d'inactivation et d'élimination des virus. Un filtre à virus Planova 20 nm élimine les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe lipidique en fonction de leur taille^{4,5}. Le traitement solvant-détergent (au phosphate tri-n-butylétain et au Triton X-100^{MD}) inactive les virus à enveloppe lipidique en détruisant de manière irréversible leur enveloppe lipidique. Ces deux étapes visent à accroître l'innocuité du produit grâce à l'élimination efficace de plusieurs virus dont le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'herpès, les virus de l'hépatite B et C et grâce à la réduction du risque de transmission virale. Le traitement solvant-détergent (au phosphate tri-n-butylétain et au Triton X-100^{MD}) inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique tels que celui de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine^{3,4}. Le filtre Planova 20 nm élimine efficacement certains virus à enveloppe lipidique et virus sans enveloppe lipidique en effectuant un tri en fonction de leur taille^{4,5}. L'inactivation et la réduction de virus modèle à enveloppe lipidique et de virus sans

enveloppe lipidique ont été validées à l'occasion d'études de laboratoire tel que présenté au **tableau 6**.

Tableau 6 Réduction moyenne du nombre de virus mesurée par des études de validation⁴

Virus à enveloppe	Virus à enveloppe			Virus sans enveloppe			
	ARN		ADN	ARN		ADN	
Virus	HIV-1	BVDV	PRV	HAV	EMC	MMV	PPV
Famille	Rétro	Flavi	Herpès	Picorna		Parvo	
Taille (nm)	80-100	50-70	120-200	25-30	30	20-25	18-24
Chromatographie avec échange d'anions (élimination)	non évaluée			2,3	n.é.	3,4	n.é.
Filtration 20 N (tri par taille)	≥ 4,7	≥ 3,5	≥ 5,6 ^a	n.é.	4,4	n.é.	3,5 ^b
Solvant/détergent (inactivation)	≥4,7	≥ 7,1	≥ 5,4	non évaluée			
Réduction totale (log ₁₀)	≥ 9,4	≥ 10,6	≥ 11,0	2,3	4,4	3,4	3,5

Abréviations :

VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine 1; virus servant à la détection du virus de l'immunodéficience humaine 1 et servant de modèle pour le virus de l'immunodéficience humaine 2

BVDV : virus de la diarrhée des bovins; virus servant de modèle pour le virus de l'hépatite C et le virus du Nil occidental

PRV : virus de la pseudorange; virus servant de modèle pour les grands virus à enveloppe et à ADN, dont celui de l'herpès

HAV : virus de l'hépatite A humaine; virus servant de modèle pour le virus de l'hépatite A humaine et pour les petits virus sans enveloppe en général

EMC : virus encéphalomyocardique; virus servant de modèle pour l'hépatite A humaine et pour les petits virus sans enveloppe en général

MMV : microvirus de la souris; virus servant de modèle pour le parvovirus humain B19 et pour les petits virus sans enveloppe en général

PPV : parvovirus porcine; virus servant de modèle pour le parvovirus humain B19 et pour les petits virus sans enveloppe en général

n.é. : non évaluée

^a Le virus de la pseudorange (PRV) a été retenu par le filtre préalable de 0,1 µm pendant la validation. Comme le procédé de fabrication fait intervenir le passage à travers un filtre de 0,1 µm puis à travers un filtre de 20 N, le logarithme de réduction allégué (5,6) a été jugé valable.

^b L'un des cinq passages du parvovirus porcine (PPV) au travers du filtre 20 N a entraîné une clairance de 1,25 log, au-delà du filtre préalable de 0,1 µm. Comme le procédé de production fait intervenir le passage à travers un filtre de 0,1 µm puis à travers un filtre 20 N, les logarithmes de 1,25 ont été ajoutés au logarithme de clairance de 2,2 obtenu avec le filtre 20 N; une valeur de 3,5 a servi à déterminer le facteur logarithmique de réduction moyen.

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques de post-exposition chez des populations

Une étude clinique a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de HepaGam B dans la prophylaxie post-exposition de deux populations : nourrissons dont la mère est porteuse de l'antigène HBs (bras vertical) et adultes possiblement exposés au virus de l'hépatite B (bras horizontal). Le tableau 7 présente un résumé des données démographiques relatives à cette étude.

Tableau 7 Résumé des données démographiques de patients relatives à une étude de la prophylaxie post-exposition

Numéro de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Sujets participant à l'étude	Sexe	Âge
HB-004	étude de phase 3 multicentrique, ouverte, non randomisée et contrôlée historiquement	0,5 mL IM administré une fois dans les 12 heures suivant la naissance	253 nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs; 178 dans le groupe d'analyse de l'efficacité	M : 137 (54,2%); F : 116 (45,8 %)	moins de 12 heures
		0,06 ml/kg once IM dans les 48 heures suivant l'exposition au virus de l'hépatite B	42 adultes ont reçu le produit, 23 ont participé jusqu'à la fin	M : 17 (40,5 %) F : 25 (59,5 %)	37,8 (103) ans; écart de 20,5-57,4

Les nouveau-nés et les adultes ayant participé à l'étude HB-004 ont aussi reçu un vaccin anti-hépatite B au jour 0, simultanément à HepaGam B, et aux jours 30 et 180, conformément aux recommandations du fabricant. Par suite de l'administration de HepaGam B, tous les nouveau-nés ont été suivis pendant un an pour des raisons de sécurité. Le suivi des adultes a duré six mois.

Tableau 8 Taux de protection contre une infection par le virus de l'hépatite B chez des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs et qui ont reçu HepaGam B dans les 12 heures suivant la naissance ainsi qu'un vaccin anti-hépatite B

N	Taux de protection	Intervalle de confiance de 95 %
178	0,978	(0,944, 0,994)

Limites exactes de l'intervalle de la proportion binomiale établie à l'aide de la méthode de distribution *F*.

Parce que l'on a décelé l'antigène HBs chez quatre nouveau-nés au cours de l'étude, un taux de protection de 0,98 (174/178) a été atteint (tableau 8). Le taux de protection de HepaGam B n'était pas inférieur au taux de protection de référence historique de 0,97 (la limite de fiabilité de 95 % relative au taux de protection évalué était supérieure à 0,92). À noter que les tests de dépistage de l'antigène HBs de chacun des quatre nouveau-nés devenus porteurs de cet antigène en cours d'étude sont par la suite devenus négatifs. Deux d'entre eux sont devenus séroconvertis et ont produit des anticorps anti-HBs en cours d'étude. Les tests de dépistage des anticorps anti-HBs des deux autres nouveau-nés se sont révélés négatifs (anti-HBs < 10 mUI/mL) après un suivi d'un an. Des anticorps anti-HBc (IgM), indiquant une nouvelle infection par le virus de l'hépatite B, ont été décelés chez l'un des quatre nouveau-nés.

Au total, 42 adultes ont reçu HepaGam B et le vaccin anti-hépatite B. Vingt-trois d'entre eux ont participé jusqu'à la fin de l'étude. Aucun des 23 adultes n'est devenu positif à l'égard de l'antigène HBs en cours d'étude. Les résultats relatifs à l'efficacité chez les 19 autres adultes sont inconnus.

HepaGam B est donc efficace, administré conjointement à un vaccin anti-hépatite B, dans la prophylaxie post-exposition contre l'infection par le virus de l'hépatite B.

AC-C

Essais cliniques chez des patients ayant reçu une transplantation hépatique

Une étude clinique de phase III sur HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, chez des sujets ayant subi une transplantation hépatique est en cours. Il est possible d'obtenir les résultats provisoires sur l'efficacité obtenus des seize premiers sujets ayant terminé l'étude.

De plus, la société Cangene a effectué une revue systématique de la documentation sur les essais cliniques et une méta-analyse. Celles-ci admettent l'efficacité de la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. Un résumé de cette revue figure ci-après :

Revue systématique de la documentation sur les essais cliniques et méta-analyse

Un grand nombre de rapports de la documentation ont montré que le traitement par l'immunoglobuline anti-hépatique B s'est avéré efficace pour réduire la récurrence de l'hépatite B et pour augmenter le taux de survie du greffon et des patients à la suite d'une transplantation hépatique chez des patients portant les antigènes de l'hépatite B^{8, 21, 26}. Tout particulièrement, une étude européenne clé ayant porté sur 372 sujets consécutifs portant les antigènes de l'hépatite B provenant de dix-sept centres a établi l'efficacité de l'immunoprophylaxie à long terme employant de fortes doses d'immunoglobuline anti-hépatique B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique et celle-ci a modifié la pratique clinique pour ce type de problème médical²⁵. Une revue systématique et une méta-analyse de la documentation de cette étude ont été entreprises en vue de mesurer l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatique B pour prévenir la récurrence du virus de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique⁹.

La méta-analyse a examiné des rapports de documentation d'études cliniques sur la monothérapie par l'immunoglobuline anti-hépatique B et (ou) l'absence de prophylaxie à la suite d'une transplantation hépatique chez des sujets ayant l'hépatite B. Au total, trente-sept études menées chez 1 922 sujets ont été analysées. La conclusion la plus importante confirme l'efficacité de la prophylaxie de l'immunoglobuline anti-hépatique B dans la prévention de la récurrence du virus de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique par rapport à l'absence de prophylaxie. Les conclusions de la méta-analyse indiquent que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B diminue sensiblement la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, les taux de récurrence atteignant 37,5 % chez les patients traités par l'immunoglobuline anti-hépatique B et 80,3 % chez ceux n'ayant pas reçu le traitement¹¹. La méta-analyse a aussi montré une corrélation entre la diminution de la récurrence de l'hépatite B chez les patients recevant l'immunoglobuline et une diminution des décès attribuables à l'incidence du virus de l'hépatite B à la suite d'une transplantation hépatique, les taux s'établissant à 14 % chez les patients ne recevant pas l'immunoglobuline et à 5 % chez ceux la recevant⁹.

La prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatite B est plus efficace quand celle-ci est administrée à fortes doses (pour atteindre des concentrations d'anticorps anti-HBs supérieures à 500 mUI/mL) pendant de longues périodes (plus de six mois) chez des patients dont le taux de réplication du virus de l'hépatite B mesuré est faible ou nul immédiatement avant la transplantation hépatique⁹. Ces résultats figurent au tableau 9.

Tableau 9 Conclusions d'une méta-analyse de la documentation illustrant l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatite B administrée à long terme et à fortes doses⁹

Groupe de traitement	Récurrence du virus de l'hépatite B en pourcentage (n)
Aucune prophylaxie	80,3 % (n = 362)
Prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatite B (toutes durées et doses)	37,5 % (n = 1 496)
Prophylaxie à court terme par l'immunoglobuline anti-hépatite B	72,7 % (n = 166)
Prophylaxie à long terme par l'immunoglobuline anti-hépatite B	23,0 % (n = 1 028)
Prophylaxie à long terme et à faibles doses par l'immunoglobuline anti-hépatite B	40,4 % (n = 289)
Prophylaxie à long terme et à fortes doses par l'immunoglobuline anti-hépatite B	15,2 % (n = 254)
Prophylaxie à long terme et à fortes doses, répliqueurs	49,6 % (n = 27)
Prophylaxie à long terme et à long terme, non répliqueurs	5,4 % (n = 175)

Court terme : traitement de moins de six mois

Long terme : traitement de six mois ou plus

Faibles doses : taux ciblés d'anticorps anti-HBs entre 100 et 200 UI/L

Fortes doses : taux ciblés d'anticorps anti-HBs de 500 UI/L ou plus

Répliqueurs : présence confirmée du virus de l'hépatite B à ADN ou d'antigènes HBe au moment de la transplantation

Non répliqueurs : absence confirmée du virus de l'hépatite B à ADN ou d'antigènes HBe au moment de la transplantation

Essais cliniques sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B chez des patients ayant reçu une transplantation hépatique

Un essai clinique visant à évaluer l'efficacité de HepaGam B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique a cours actuellement et celui-ci comporte vingt-cinq patients. Cet essai de supériorité multicentrique et ouvert est mené auprès de patients dont la présence ou l'absence d'antigènes de l'hépatite B a été confirmée. Elle comporte un groupe d'étude se composant de patients à qui l'on a administré les doses décrites de HepaGam B à compter de la date de la transplantation et pour un an par la suite et un second groupe de patients n'ayant pas reçu le traitement dont les données ont été étudiées de manière rétrospective et historique à partir de graphiques. Un rapport provisoire de cette étude a évalué l'efficacité de HepaGam B dans la prévention du virus de l'hépatite B comparativement à un groupe contrôle rétrospectif de patients n'ayant reçu aucun traitement.

Tableau 10 Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à des études cliniques sur l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

N° de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (distribution)	Sexe
HB-005 (analyse provisoire)	étude multi-centrique, ouverte, historiquement contrôlée et de supériorité chez des patients recevant une transplantation hépatique et dont la présence ou l'absence d'antigènes de l'hépatite B a été confirmée	HepaGam B a été administré en infusions intraveineuses à raison de plus de 10 000 UI par dose. Le schéma posologique prévoyait l'administration de vingt-quatre doses réparties sur une période d'un an (une première à la date de la transplantation hépatique, une par jour pendant sept jours, une aux quinze jours pendant trois mois et une par mois)	n = 30 (n = 16 dans chaque groupe, soit dans le groupe ayant reçu HepaGam B et dans le groupe de contrôle rétrospectif n'ayant pas été traité)	48,8 ans (33 à 68 ans)	27 hommes et 3 femmes

L'analyse provisoire inclut des données provenant de trente patients ayant reçu une transplantation hépatique, seize patients traités par HepaGam B et ayant terminé l'étude et quatorze patients d'un groupe de contrôle rétrospectif n'ayant pas reçu de traitement. Le groupe actif traité par HepaGam B (n =16) comptait quatorze hommes et deux femmes dont l'âge moyen était de 47,5 ans (distribué entre 33 et 66 ans). Tous les patients du groupe actif étaient de type caucasien implantés en Turquie entre avril 2004 et juin 2005. Le groupe rétrospectif n'ayant pas été traité (n = 14) comptait treize hommes et une femme dont l'âge moyen était de 50,2 ans (distribué entre 37 et 68 ans). Les patients du groupe de contrôle rétrospectif étaient de type caucasien (n = 7,50 %) ou asiatique (n = 7,50 %), implantés en Amérique du Nord entre octobre 1988 et avril 1992. Les patients des deux groupes avaient reçu une transplantation hépatique, avaient ou n'avaient pas d'antigènes de l'hépatite B, répondaient aux mêmes critères de sélection, avaient des antécédents médicaux et un statut similaires au moment de la transplantation établis par le modèle MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) et (ou) la classification *Child Pugh-Turcotte*.

Tableau 11 Résultats provisoires de l'étude HB-005 portant sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B chez des patients ayant reçu une transplantation hépatique

Résultat final principal	HepaGam B	Groupe rétrospectif de contrôle	Valeur prédictive (test de Fischer exact)
Proportion de récurrence du virus de l'hépatite B (présence d'antigènes de l'hépatite B confirmée), % (intervalle de confiance de 95 %)	7,1 (0,2 à 33,9)	85,7 (57,2 à 98,2)	< 0,001

On a observé un effet notable du traitement relativement au résultat final principal de l'efficacité du traitement dans la proportion de patients montrant une récurrence du virus de l'hépatite B

(chez qui on a décelé la présence d'antigènes de l'hépatite B quatre semaines après une transplantation hépatique). Comme l'illustre le **tableau 11**, la récurrence du virus de l'hépatite B a été observée chez 1/14 (7 %) des patients traités par HepaGam B comparativement à 12/14 (86 %) chez les patients du groupe contrôle n'ayant pas reçu le traitement. Les données de deux patients, décédés avant la fin de l'étude, n'ont pas été prises en compte dans l'analyse provisoire du résultat final principal. Les données d'un patient, décédé trente-huit semaines après la transplantation hépatique, ont été prises en compte dans toutes les autres analyses de l'efficacité tandis que celles des deux patients décédés deux semaines après la transplantation ont été intégrées à celles de la population associée à l'innocuité.

La conclusion selon laquelle la monothérapie par HepaGam B à la suite d'une transplantation hépatique est efficace pour prévenir la récurrence du virus de l'hépatite B à la suite d'une transplantation hépatique est aussi confirmée par les résultats finals secondaires du délai de récurrence, de la survie, des taux d'anticorps anti-HBs et des marqueurs biochimiques d'inflammation hépatique. Le délai de récurrence chez le groupe traité par HepaGam B a été de 365 jours chez les patients ayant des antigènes de l'hépatite B. En comparaison, les patients du groupe contrôle rétrospectif n'ayant pas reçu le traitement ont affiché un délai moyen de récurrence de 88 jours (intervalle de confiance de 95 % de 47 à 125 jours). Les résultats sur la survie ont montré que 93 % (14/15) des patients du groupe de traitement actif ont survécu pendant au moins un an après la transplantation hépatique comparativement à 43 % (6/14) chez le groupe contrôle rétrospectif. Un patient du groupe actif est décédé 266 jours après la transplantation. En moyenne, les décès sont survenus après 339 jours chez les patients du groupe contrôle rétrospectif et ce délai a été établi par la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats finals portant sur la récurrence du virus de l'hépatite B ont été consolidés par la chute observée des taux d'anticorps anti-HBs et par l'augmentation de la fonction hépatique au moment de la récurrence.

Études de biodisponibilité comparative

Les paramètres pharmacocinétiques comparatifs de HepaGam B et d'une immunoglobuline anti-hépatite B offerte sur le marché obtenus à la suite de leur administration intramusculaire ont été mesurés chez des hommes et des femmes en bonne santé. Ces paramètres ont fait l'objet d'une étude unicentrique, comparative, aléatoire, à simple insu et en parallèle. Les paramètres pharmacocinétiques ont été obtenus par la mesure des taux d'anticorps anti-HBs dans le plasma pendant 84 jours (plus ou moins trois demi-vies de produits d'immunoglobuline).

L'étude a été menée chez soixante sujets bénévoles en bonne santé. Le groupe de traitement par HepaGam B (n = 30) comptait seize hommes et quatorze femmes dont l'âge moyen était de 35 ans, plus ou moins 10 ans (distribution 22 à 55 ans) et le poids moyen de 71,8 kg, plus ou moins 13,3 kg (distribution 46,5 à 93,0 kg). Le groupe de traitement comparatif (n = 30) comptait dix-sept hommes et treize femmes dont l'âge moyen était de 35 ans, plus ou moins 8 ans (distribution 22 à 54 ans) et le poids moyen de 69,0 kg, plus ou moins 10,1 kg (distribution 51,0 à 91,0).

Tableau 12 Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à l'étude pharmacocinétique

N° de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (distribution)	Sexe
HB-002	Étude unicentrique, aléatoire, à simple insu et en parallèle menée chez des sujets bénévoles en bonne santé	Injection unique intramusculaire de 0,06 mL/kg	n = 60 (30 dans chaque groupe de traitement)	35 ans (22 à 55 ans)	33 hommes et 27 femmes

Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques mesurés chez des sujets ayant reçu une dose de 0,06 mL/kg de HepaGam B ou d'une immunoglobuline anti-hépatique B de référence par voie intramusculaire

Paramètre	HepaGam B	Immunoglobuline anti-hépatique B de référence	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
Surface sous la courbe (AUC _T) (mUI*jour/mL)	7356,7 7521,3 (20,6)	5267,7 5418,4 (23,2)	139,7	126,3 à 154,5
Surface sous la courbe (AUC _I) (mUI*jour/mL)	8253,9 8477,4 (22,9)	6051,5 6208,6 (22,8)	136,4	123,2 à 151,0
C _{max} (mUI/mL)	211,6 215,6 (19,1)	153,5 157,2 (22,5)	137,9	125,9 à 151,1
T _{MAX} ¹ (jours)	5,4 (43,9)	6,6 (38,9)		
T _{1/2} ¹ (jours)	24,5 (18,9)	24,4 (21,1)		

¹ Exprimé à titre de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Quand les ratios des moyennes géométriques et de l'intervalle de confiance de 90 % ont été corrigés pour obtenir la mesure de la puissance, la surface sous la courbe (AUC) et les concentrations maximales (C_{MAX}) étaient conformes aux critères de bioéquivalence standard.

RENSEIGNEMENTS PHARMACOLOGIQUES DÉTAILLÉS

Essais sur les animaux

L'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B n'a pas fait l'objet d'essais de pharmacologie non clinique sur les animaux en raison des vastes connaissances sur l'administration intraveineuse et intramusculaire des immunoglobulines chez l'humain. Parce que le produit est d'origine humaine, on suppose qu'il est immunogène chez les animaux.

Essais chez les humains

Une étude unicentrique, aléatoire, à simple insu et en parallèle a été menée en vue de comparer l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques de HepaGam B et d'une immunoglobuline de

référence administrés par voie intramusculaire à des hommes et à des femmes en bonne santé dans des conditions de jeûne.

Soixante-dix personnes ont participé à cette étude. Soixante et une ont reçu une dose unique de HepaGam B ou de l'immunoglobuline de référence à raison de 0,06 mL/kg. Soixante sujets ont terminé l'étude (trente dans chaque groupe de traitement).

Les données sur l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques, mesurés grâce aux taux d'anticorps anti-HBs dans le plasma des participants ayant terminé l'étude, ont été recueillies durant 84 jours (3 demi-vies de produit).

La demi-vie de HepaGam B est de 24,5 jours, plus ou moins 4,6 jours, et le volume de distribution est de 7,0 L, plus ou moins 1,5 L. La concentration maximale de HepaGam B était de 215,6 mUI/mL et celle-ci a été atteinte en 5,4 jours, plus ou moins 2,4 jours.

Comme les ratios test:référence et l'intervalle de confiance de 90 % relatifs aux paramètres AUC_{0-T} , AUC_{0-inf} et C_{max} (données modifiées par logarithme) se sont avérés conformes au critère 0,8 à 1,25, on a conclu que HepaGam B est bioéquivalent à l'immunoglobuline de référence.

TOXICOLOGIE

L'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B n'a pas fait l'objet d'études de toxicologie car elle est fabriquée à partir d'ingrédients connus pour leur absence de toxicité aux taux utilisés dans le produit final.

RÉFÉRENCES

1. Bowman JM, Friesen DA, Pollock JM, Taylor WE. WinRho: Rh immune globulin prepared by ion exchange for intravenous use. *Can Med Assoc J* 1980; 123:1121-5.
2. Friesen AD, Bowman JM, Price HW. Column Ion Exchange Preparation and Characterization of an Rh Immune Globulin (WinRho) for Intravenous Use. *J Appl Biochem* 1981; 3:164-75.
3. Horowitz B. Investigations into the application of Tri(n-Butyl)Phosphate/Detergent Mixtures to Blood Derivatives. In: Morgenthaler J, rédacteur en chef. *Virus Inactivation in Plasma Products*. *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. Basel, Karger; 1989. 56:83-96.
4. Archives non publiées sur la validation virale.
5. Burnoff T. Value of virus filtration as a method for improving the safety of plasma products. *Vox Sang* 1996; 70:235-6.
6. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations du Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Partie 1 : Immunisation des nouveau-nés, des enfants et des adolescents. *MMWR* 2005; 54(RR-16): 1-32.
7. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations du Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Partie 2 : Immunisation des adultes. *MMWR* 2006; 55(RR-16): 1-33.
8. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-replated liver disease: Indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003; 39:S181-9.
9. Archives non publiées.
10. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. *South Med J* 2000;93(9):901-4.
11. Perazella MA, Cayco AV. Acute renal failure and intravenous immune globulin: sucrose nephropathy in disguise? *Am J Ther* 1998; 5(6):399-403.
12. 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* 1996; 28(3):451-3.
13. Bowman, JM. Antenatal suppression of Rh alloimmunization. *Clin Obst & Gynec* 1991; 34:296-303.
14. Comité des spécialités pharmaceutiques (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP). Core SPC for human plasma derived hepatitis-B immunoglobulin for intravenous

- use (CPMP/BPWG/4027/02). Londres, R.-U. : Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, 2003.
15. Archives non publiées sur les données cliniques.
 16. Ellis EF et Henney CS. Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allerg* 1969; 43:45-54.
 17. Miura M, Katada Y, Ishihara J. Time interval of measles vaccination in patients with Kawasaki disease treated with additional intravenous immune globulin. *Eur J Pediatr* 2004;163(1):25-9.
 18. Ruderman JW, Barka N, Peter JB, Stiehm ER. Antibody response to MMR vaccination in children who received IVIG as neonates. *Am J Dis Child* 1991;145(4):425-6.
 19. Guide canadien d'immunisation. Santé Canada, 7^e édition, 2006.
 20. Beasley RP *et al.* : Efficacy of hepatitis B immune globulin for the prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: Final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; 3:135-41.
 21. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP *et al.* Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996; 24(6):1327-33.
 22. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32(6):1189-1195.
 23. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC *et al.* Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996; 61(9):1358-1364.
 24. Schilling R, Ijaz S, Davidoff M, Lee JY, Locarnini S, Williams R, Naoumov NV. Endocytosis of hepatitis B immune globulin into hepatocytes inhibits the secretion of hepatitis B virus surface antigen and virions. *J Virol* 2003;77(16):8882-92.
 25. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP *et al.* Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329(25):1842-1847.
 26. Tchervenkov JI, Metrakos P, Deschenes M, Alpert E, Tector AJ, Cantarovich M *et al.* Decreasing viral load pretransplant and passive immunoprophylaxis with hepatitis B immunoglobulin post-transplant prevents hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: an 8-year single-center experience. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2):1514-5.

27. Scheiermann N, Kuwert EK. Uptake and elimination of hepatitis B immunoglobulins after intramuscular application in man. *Develop Biol Standard* 1983; 54:347-55.
28. Wurster U, Haas J. Passage of intravenous immunoglobulin and interaction with the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:21-5.
29. Smith GN, Griffiths B, Mollison D, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. *Lancet* 1972; 1 (7762):1208-12.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS

HepaGam B, indiqué pour la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation du foie, a été approuvé conditionnellement aux résultats d'études visant à vérifier ses avantages cliniques. Pour de plus amples renseignements, les patients sont priés de communiquer avec leur prestataire de soins de santé.

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité conditionnelle (AC-C)?

Un avis de conformité conditionnelle (AC-C) est une approbation de commercialisation accordée à un produit par Santé Canada en fonction des aspects **prometteurs** des résultats cliniques montrant son efficacité.

Les produits ayant reçu un avis de conformité conditionnelle de Santé Canada se destinent au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves, de maladies qui mettent la vie du patient en danger ou d'autres gravement débilantes. Ces produits doivent avoir prouvé leurs bienfaits potentiels, être de qualité supérieure et présenter un profil d'innocuité acceptable fondé sur une évaluation des risques et des bienfaits. En outre, ils doivent répondre à un besoin médical important mais non encore comblé au Canada ou apporter une amélioration importante en qui concerne les risques et les bienfaits par rapport à d'autres produits. Santé Canada a permis de rendre ce produit disponible à la condition que ses fabricants mènent d'autres essais cliniques pour en vérifier les bienfaits prévus dans un délai convenu.

HepaGam B[®]

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B injectable

Ce feuillet à l'intention des consommateurs constitue la troisième partie d'une monographie publiée au moment où la vente de HepaGam B a été approuvée au Canada. Il renferme l'essentiel des renseignements au sujet de HepaGam B uniquement, présenté de façon sommaire. Pour en savoir plus au sujet de ce produit, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi ce produit sert-il?

- Il sert à la prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B par suite d'une exposition à ce virus (prophylaxie post-exposition).
- Il sert à la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation du foie chez des patients ayant l'hépatite B.

Que fait ce produit?

HepaGam B se lie au virus de l'hépatite B et contribue à l'éliminer de la circulation.

HepaGam B prévient aussi le développement d'une infection par le virus de l'hépatite B par suite d'une exposition au virus de l'hépatite B. Il doit être administré dans les douze heures suivant la naissance ou dans les quarante-huit heures après l'exposition au virus de l'hépatite B.

HepaGam B protège le foie nouvellement transplanté contre sa réinfection par le virus de l'hépatite B. Pour que HepaGam B

prévienne efficacement la récurrence de l'hépatite B, le traitement doit débuter pendant la transplantation et se poursuivre ensuite régulièrement. Des essais en laboratoire détermineront si HepaGam B agit correctement en mesurant les taux de HepaGam B dans le sérum (partie liquide du sang) et en recherchant des signes d'infection à l'hépatite B.

Quand faut-il éviter de l'utiliser?

- Il ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux produits sanguins
- Il ne doit pas être administré aux patients ayant une carence en IgA, type particulier de protéine sanguine

Quel ingrédient médicamenteux ce produit contient-il?

Une immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B

Quels ingrédients non médicamenteux importants ce produit contient-il?

Une protéine du plasma humain

Du maltose

Du polysorbate 80

HepaGam B peut contenir des traces de phosphate tri-n-butylétain et de Triton X-100^{MD}.

Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie 1 de la monographie du produit.

Sous quelle forme posologique se présente-t-il?

HepaGam B est une solution liquide stérile qui se présente dans des flacons de 1 ml ou de 5 ml contenant plus de 312 UI/ml.

AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE IMPORTANTS

Avertissements et mises en garde importants

- **HepaGam B est préparé à partir d'un mélange de plasma humain pouvant contenir les agents causaux de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le risque que ces produits transmettent des agents infectieux a été réduit grâce à des tests effectués sur le plasma des donneurs, au dépistage de certaines infections virales et à l'inactivation ou à l'élimination de certains virus durant la fabrication du produit. Malgré ces précautions, les produits tels que celui-ci peuvent transmettre des maladies.**
 - **Les réactions allergiques ou anaphylactiques sont rares. Ces réactions peuvent survenir chez des patients ayant des antécédents d'allergie aux produits sanguins ou présentant une carence de la protéine sanguine IgA.**
 - **Avant d'utiliser HepaGam B, discutez des risques et des avantages avec votre médecin.**

AVANT que l'on ne vous administre HepaGam B, consultez votre médecin ou pharmacien si :

- Vous avez eu antérieurement des réactions allergiques à des produits sanguins
- Vous avez une carence diagnostiquée en IgA
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez
- Vous utilisez un appareil de mesure du glucose du sang ou de l'urine

Des épreuves sanguines sont prises régulièrement pendant le traitement par HepaGam B pour vérifier si les niveaux sanguins sont adéquats.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

L'interaction d'autres médicaments avec HepaGam B n'a pas été établie.

Les immunoglobulines comme HepaGam B peuvent nuire à l'efficacité de certains vaccins à virus vivants tels que ceux de la rubéole, de la rougeole, des oreillons et de la varicelle. Veuillez aviser votre médecin si vous avez été récemment vacciné.

UTILISATION CONFORME DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle (prophylaxie post-exposition)

En période néonatale, chaque dose de HepaGam B est établie à 0,5 mL administré une fois par voie intramusculaire. Chez l'adulte, la dose est établie à 0,06 mL/kg administré une fois par voie intramusculaire.

Dose habituelle (par suite d'une transplantation hépatique)

Chaque dose de 35 mL (10,920 unités internationales) de HepaGam B est administrée par voie intraveineuse durant environ 20 minutes.

La posologie type est la suivante :

- une première dose pendant la transplantation
- des doses quotidiennes pendant la première semaine suivant l'intervention
- une dose toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois suivant l'intervention
- une dose par mois par la suite

Surdose

Les conséquences d'une surdose sont inconnues. En cas de surdose, consultez votre médecin.

Omission d'une dose

Les doses omises doivent être administrées dès que possible. Le médecin ajuste la posologie le cas échéant.

QUE FAIRE EN PRÉSENCE D'EFFETS SECONDAIRES?

Les effets secondaires les plus courants sont les frissons, la fièvre, les maux de tête, les vomissements, les réactions allergiques, les nausées, les douleurs articulaires et les douleurs modérées dans le bas du dos. Si ces effets secondaires, habituellement légers, exigent un traitement, parlez-en à votre professionnel de la santé.

FRÉQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET QUE FAIRE EN LEUR PRÉSENCE

Symptômes ou effets		Aviser votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement s'ils sont graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Sans objet*			
Rares	Réaction allergique		√	√

* Les effets secondaires graves sont peu courants.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez un quelconque effet secondaire imprévu pendant le traitement par HepaGam B, avisez votre médecin ou pharmacien.

ENTREPOSAGE DU PRODUIT

Conservez HepaGam B au réfrigérateur. Ne le congélez pas. Ne l'utilisez pas après sa date de péremption.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Santé Canada recueille l'information sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments en vue d'en contrôler l'innocuité. Si vous croyez avoir éprouvé un effet secondaire grave ou inattendu en cours de traitement avec ce médicament, veuillez aviser Santé Canada.

Téléphone sans frais : (866) 234-2345
Télécopieur sans frais : (866) 678-6789
Courriel : cadrm@hc-sc.gc.ca

Courrier ordinaire :
Centre national des effets secondaires
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Tunney's Pasture, indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Remarque : Avant de communiquer avec Santé Canada, veuillez aviser votre médecin ou pharmacien.

INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

Ce feuillet ainsi que la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être téléchargés depuis l'adresse www.cangene.com ou obtenus la société Cangene, fabricante du produit, au 1-877-CANGENE (226-4363).

Feuillet préparé par la société Cangene.
Dernière révision : le 17 Mars 2009