

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
Immunoglobuline anti-rabique humaine
HYPERRAB[®] S/D
Traité par solvant/détergent
Flacons de 2 et 10 mL
Solution injectable
Normes du fabricant

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Immunothérapie passive

Fabricant :

Grifols Therapeutics Inc.
8368 US 70 Bus. Hwy West
Clayton, Caroline du Nord
27520 É.-U.

Approbation : 30 janvier 2012

Distribution et importation :

Grifols Canada Ltée.
5060 Spectrum Way,
Bureau 405
Mississauga (Ontario)
L4W 5N5

Numéro de référence : 152140

MONOGRAPHIE**HYPERRAB[®] S/D****Immunoglobuline anti-rabique humaine***Traité par solvant/détergent***CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE****Immunothérapie passive****Solution injectable****Normes du fabricant****ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Chez l'humain, l'utilité de la prophylaxie de la rage par l'administration d'anticorps antirabiques immédiatement après l'exposition à la rage a été démontrée très clairement chez un groupe de personnes mordues par un loup enragé en Iran^{1,2}. Des résultats favorables ont également été obtenus par la suite en URSS³. Des études coordonnées par l'OMS ont permis de déterminer les conditions idéales dans lesquelles le sérum anti-rabique équin et le vaccin antirabique peuvent être employés chez l'humain⁴⁻⁷. Ces études ont montré que le sérum pouvait entraver dans une mesure variable l'immunité active conférée par le vaccin, mais qu'on pouvait réduire cet effet au minimum en administrant des injections de rappel du vaccin une fois la série habituelle d'injections terminées.

Cabasso et ses collaborateurs⁸ ont signalé que l'immunoglobuline anti-rabique d'origine humaine avait une activité convenable. Au cours d'études cliniques bien contrôlées, cette globuline a été administrée conjointement avec le vaccin anti-rabique préparé par culture sur embryon de canard^{8,9}. Ces études ont permis d'établir que l'administration concomitante d'une dose de globuline humaine correspondant à 20 UI d'anticorps anti-rabiques par kilogramme et de la première injection du vaccin préparé par culture sur embryon de canard produisait des titres d'anticorps anti-rabiques passifs aisément décelables chez tous les sujets après 24 heures. Les injections ont peu ou pas entravé la réaction immunitaire produite chez le sujet par l'administration du vaccin préparé par culture sur embryon de canard.

Plus récemment, les vaccins anti-rabiques préparés par culture sur cellules diploïdes humaines (VCDH) ont fait l'objet d'importantes évaluations cliniques en Europe et aux États-Unis¹⁰⁻¹⁶. Au cours d'une étude portant sur des volontaires d'âge adulte, l'immunoglobuline anti-rabique humaine n'a pas entravé la formation d'anticorps consécutive à l'administration du VCDH quand elle a été injectée à raison de 20 UI par kilogramme de poids corporel en même temps que la première injection du vaccin¹⁵.

Au cours d'une étude clinique menée auprès d'adultes en santé recevant l'immunoglobuline anti-rabique humaine traitée par solvant/détergent HYPERRAB[®] S/D par voie intramusculaire à raison de 20 UI/kg, des titres d'anticorps passifs décelables ont été observés dans le sérum de tous les sujets 24 heures après l'injection et y sont demeurés pendant les 21 jours de l'étude. Ces résultats sont conformes à ceux d'études antérieures^{17,18} ayant porté sur une immunoglobuline qui n'avait pas été traitée par solvant/détergent.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le vaccin anti-rabique et l'immunoglobuline anti-rabique humaine HYPERRAB[®] S/D doivent être administrés quand on croit qu'une personne a été exposée à la rage, sauf si elle a déjà reçu le vaccin anti-rabique et si on a démontré que les titres d'anticorps anti-rabiques sont convenables. Dans ce cas, elle ne doit recevoir que le vaccin. HYPERRAB[®] S/D doit être administré dès que possible après l'exposition, mais il peut être administré jusqu'à huit jours après la première injection du vaccin.

Des recommandations sur l'immunisation passive et active après une exposition à un animal qu'on croit enragé ont été faites par le Comité consultatif national de l'immunisation¹⁹ de Santé Canada et l'*Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)*²⁰ du *Public Health Service* des États-Unis.

Chaque cas d'exposition possible à la rage doit être évalué individuellement. Les facteurs qui suivent doivent être considérés avant d'amorcer le traitement anti-rabique.

1. Animaux mordeurs

Au Canada, les animaux chez qui la rage est le plus souvent décelée et qui posent un risque pour les humains sont le renard, la mouffette, le chien, le chat et la chauve-souris¹⁹. Les animaux sauvages carnivores (surtout la mouffette, le renard, le coyote, le raton laveur et le lynx) et la chauve-souris sont les animaux les plus souvent infectés par la rage et sont responsables de la plupart des cas indigènes de rage humaine signalés aux États-Unis depuis 1960²¹. À moins qu'on puisse déterminer par un test que l'animal n'est pas enragé, la prophylaxie doit être amorcée dès qu'une personne est exposée par une morsure ou autrement (voir le point 3 ci-dessous). Le traitement peut-être interrompu si un laboratoire compétent démontre que l'animal n'est pas enragé.

Au Canada et aux États-Unis, la probabilité d'infection par la rage d'un chien ou d'un chat domestique varie d'une région à l'autre. La nécessité de la prophylaxie post-exposition varie donc également. Toutefois, dans la majeure partie de l'Asie et dans toute l'Afrique et l'Amérique latine, la rage est toujours principalement transmise à l'humain par le chien. Dans ces pays, les contacts avec les chiens posent donc une menace particulière. Les personnes qui séjournent dans ces pays doivent savoir qu'aux États-Unis, plus de 50 % des cas de rage humaine résultent d'un contact avec un chien pendant un séjour à l'étranger.

La rage atteint rarement les rongeurs (comme l'écureuil, le hamster, le cobaye, la gerbille, le suisse, le rat et la souris) et les lagomorphes (dont le lapin et le lièvre) et aucun cas de rage humaine ne leur a été attribué aux États-Unis. Toutefois, de 1971 à 1988, 70 % des 179 cas de rage chez des rongeurs signalés au *Center for Disease Control* touchaient des marmottes²². En cas de contact avec un rongeur, il faut communiquer avec les autorités sanitaires locales pour déterminer s'il y a lieu d'amorcer la prophylaxie anti-rabique post-exposition.

2. Circonstances entourant une morsure

Si un animal attaque sans avoir été provoqué, il y a plus de risques qu'il soit enragé (si un animal apparemment sain mord une personne qui essaie de le nourrir ou de le toucher, on considère en général qu'il y a eu provocation).

3. Types d'exposition

La rage est transmise seulement quand le virus infecte une plaie ouverte ou une muqueuse. Si d'après ce qui suit on détermine qu'il n'y a pas eu exposition, le traitement post-exposition n'est pas nécessaire. Le risque de contracter le virus de la rage par suite d'un contact avec un animal enragé dépend donc de la nature et de l'importance du contact. Il y a deux types d'exposition.

Morsure : Toute effraction du revêtement cutané. Les morsures au visage et aux mains sont les plus dangereuses mais le siège de la morsure ne doit pas influencer sur la décision d'amorcer le traitement²³.

Le virus des souches de rage associées à la chauve-souris peut être transmis à l'humain directement, par une morsure de chauve-souris, ou indirectement, par une morsure d'un animal ayant été infecté par une chauve-souris. Comme les morsures de chauve-souris peuvent être moins graves, et donc plus difficiles à reconnaître, que celles des mammifères carnivores de plus grande taille, le traitement anti-rabique doit être envisagé dans tous les cas de contact avec des chauves-souris quand une morsure ou un contact avec une muqueuse ne peuvent être exclus²⁴.

Exposition autre que par morsure : Contamination d'une éraflure, d'une plaie ouverte ou d'une muqueuse par la salive d'un animal enragé ou par contact avec toute matière susceptible d'être infectée, par exemple le tissu cérébral d'un animal enragé. Si la matière contenant le virus est sèche, le virus n'est pas considéré infectieux. Le simple contact, par exemple le fait de flatter un animal enragé ou le contact avec son sang, ses urines ou ses fèces (p. ex., guano), ne constitue pas une exposition à la rage et n'est pas une indication de la prophylaxie. De rares cas de transmission aérogène du virus de la rage ont été signalés. Les précautions visant à protéger les voies respiratoires permettent de réduire au minimum le risque d'exposition aérogène²⁵.

Les seuls cas vérifiés de transmission de la rage d'homme à homme sont survenus par suite de la greffe d'une cornée provenant d'une personne chez qui la rage n'avait pas été

reconnue comme la cause du décès. De strictes lignes directrices concernant le choix des cornées pouvant être greffées ont permis de réduire le risque de transmission d'homme à homme.

La transmission d'homme à homme du virus de la rage par une morsure ou autrement est en théorie possible, mais aucun cas n'a jamais été signalé.

4. **État vaccinal de l'animal mordeur** Le risque qu'un animal vacciné contracte la rage et transmette le virus est minimale.

5. **Présence de la rage dans une région**

Si les dossiers des laboratoires et des autorités de la santé publique révèlent qu'il n'y a aucun cas de rage chez une espèce d'animaux domestiques dans une région donnée, les autorités sanitaires locales sont en droit d'en tenir compte au moment de faire des recommandations concernant le traitement anti-rabique par suite d'une morsure d'un animal de cette espèce. Il faut consulter ces autorités pour connaître les lignes directrices courantes.

Prophylaxie anti-rabique post-exposition

Les recommandations qui suivent ne doivent servir qu'à guider le traitement. Il faut les appliquer en tenant compte de l'espèce de l'animal en cause, des circonstances de l'exposition par morsure ou autrement, de l'état vaccinal de l'animal et de la présence ou de l'absence de la rage dans la région. Si on n'est pas certain que la prophylaxie anti-rabique soit nécessaire, il faut consulter les autorités sanitaires et celles de l'Agence d'inspection des aliments.

Traitement des plaies : Les morsures et éraflures doivent être nettoyées à l'eau et au savon sans tarder et à fond : c'est peut-être la meilleure façon de prévenir la rage. Chez les animaux de laboratoire, on a montré que le simple nettoyage de la plaie réduisait de façon marquée le risque de rage. Il faut au besoin administrer la prophylaxie anti-tétanique et prendre des mesures pour prévenir les infections bactériennes.

Immunsation active : Il faut entreprendre l'immunsation active le plus tôt possible après l'exposition (dans les 24 heures). Comme de nombreux régimes posologiques ont été évalués pour les vaccins anti-rabiques sur le marché, il faut consulter le feuillet d'emballage du fabricant.

Immunsation passive : On considère comme acceptable la prophylaxie post-exposition associant immunsation active et passive (vaccin et immunoglobuline), sauf quand le sujet a déjà reçu le vaccin anti-rabique et si on a démontré que ses titres d'anticorps anti-rabiques étaient convenables. Dans ce cas, seul le vaccin doit être administré. Pour l'immunsation passive, l'immunoglobuline anti-rabique humaine est préférable au sérum anti-rabique équin^{16,20}. Elle est recommandée tant pour le traitement des morsures d'un animal qu'on croit enragé qu'en cas de contact avec un tel animal. L'immunoglobuline anti-rabique humaine doit être administrée conjointement avec le vaccin anti-rabique. Elle peut être administrée jusqu'à sept jours après la première injection du vaccin, après quoi elle n'est pas indiquée puisqu'on présume qu'une réaction immunitaire au vaccin préparé par culture sur cellules diploïdes est survenue.

Directives pour la prophylaxie anti-rabique post-exposition²⁰		
Espèce animale	État de l'animal au moment de l'exposition/de l'incident	Traitement de la personne exposée [1]
Chien et chat	Sain; peut être gardé en observation pendant 10 jours Rage avérée ou possible Inconnu (l'animal s'est échappé)	Aucun, à moins que la rage se déclare chez l'animal [2] 1. Traitement de la plaie 2. IGARH (infiltration et voie i.m.) [3] et VCDH Consulter les autorités sanitaires
Mouffette, chauve-souris, renard, coyote, raton laveur, lynx et autres carnivores; marmotte. Comprend les chauves-souris retrouvées dans une pièce où une personne dormait sans surveillance.	Présumer que l'animal est enragé, sauf si la rage n'est pas présente dans la région ou si une épreuve de laboratoire montre que l'animal n'est pas atteint [4]	1. Traitement de la plaie 2. IGARH (infiltration et voie i.m.) [3] et VCDH
Bétail, rongeurs et lagomorphes (lapins et lièvres)	Évaluer chaque cas. Consulter les autorités sanitaires et celles de l'Agence d'inspection des aliments. La prophylaxie anti-rabique post-exposition peut dans de rares cas être nécessaire après une morsure de rongeur, dont l'écureuil, le hamster, le cobaye, la gerbille, le suisse, le rat et la souris, de lapin ou de lièvre si l'animal a un comportement très étrange.	

- [1] IL FAUT NETTOYER LES MORSURES À L'EAU ET AU SAVON SANS TARDER ET À FOND. Si un traitement anti-rabique est indiqué, il faut administrer dès que possible l'immunoglobuline anti-rabique humaine (IGARH) et le vaccin anti-rabique préparé par culture sur cellules diploïdes humaines (VCDH), PEU IMPORTE le temps écoulé depuis l'exposition.
- [2] Pendant la période d'observation habituelle de 10 jours, amorcer le traitement par l'IGARH et le VCDH aux premiers signes de rage chez le chien ou le chat. Si l'animal présente des symptômes, il faut le sacrifier et le tester sur-le-champ.
- [3] Faute d'IGARH, administrer le sérum anti-rabique équin, sans dépasser la dose recommandée.
- [4] L'animal doit être sacrifié et une épreuve doit être effectuée sur son cerveau le plus tôt possible. L'observation n'est pas recommandée. Interrompre la vaccination si l'épreuve par la méthode d'immunofluorescence est négative.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication connue.

MISES EN GARDE

L'immunoglobuline anti-rabique humaine HYPERRAB[®] S/D est fabriquée à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, comme des virus, pouvant causer des maladies. Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux, on effectue chez les donneurs de plasma des tests pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus ou s'ils présentent certaines infections virales et on procède à l'inactivation et/ou à l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il y a quand même un risque de transmission de maladies. Il se peut aussi que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Des signes et symptômes de certaines infections virales, notamment l'hépatite C, peuvent apparaître chez les personnes qui reçoivent du sang ou des dérivés plasmatiques. DANS TOUS LES CAS, si le médecin croit qu'il se peut qu'une infection ait été transmise par l'entremise du produit, lui ou un autre pourvoyeur de soins doit en informer Grifols Canada ltée en composant le 1 866 482-5226.

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

L'immunoglobuline anti-rabique humaine HYPERRAB[®] S/D doit être administrée avec prudence aux patients ayant déjà présenté des réactions allergiques généralisées à la suite de l'administration de préparations d'immunoglobulines humaines.

Le médecin traitant qui désire administrer HYPERRAB[®] S/D à des sujets présentant un déficit isolé en immunoglobulines A (IgA) doit décider si les avantages de l'immunisation l'emportent sur les risques de réaction d'hypersensibilité. Comme le risque de production d'anticorps anti-IgA est élevé chez ces sujets, ils pourraient par la suite présenter des réactions anaphylactiques aux produits sanguins contenant des IgA²⁶.

Comme avec toutes les préparations administrées par voie intramusculaire, des hémorragies peuvent survenir chez les patients présentant une thrombopénie ou d'autres troubles de la coagulation.

RÉCAUTIONS

Généralités

L'immunoglobuline anti-rabique humaine HYPERRAB[®] S/D **ne doit pas** être administrée par voie intraveineuse en raison du risque de réaction grave. Bien que l'administration de préparations d'immunoglobulines entraîne rarement des réactions généralisées, on doit avoir de l'adrénaline à portée de la main pour contrer les réactions anaphylactoïdes aiguës.

Interactions médicamenteuses

HYPERRAB[®] S/D ne doit pas être administré une fois la vaccination anti-rabique amorcée, car il pourrait nuire à l'acquisition de l'immunité active produite par le vaccin.

Les autres anticorps que contient HYPERRAB[®] S/D peuvent entraver la réaction aux vaccins à virus vivants, dont les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la poliomyélite et la rubéole. Par conséquent, les vaccins à virus vivants ne doivent pas être administrés dans les 3 mois suivant l'administration de HYPERRAB[®] S/D.

Grossesse

Aucune étude sur les effets de HYPERRAB[®] S/D sur la reproduction animale n'a été menée. On ne sait pas si HYPERRAB[®] S/D peut porter atteinte au fœtus ou entraver la reproduction chez l'humain. HYPERRAB[®] S/D ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Enfants

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Une douleur au point d'injection et une légère fièvre peuvent parfois survenir. Des injections répétées ont à l'occasion entraîné une sensibilisation chez des patients présentant une immunodéficience. L'œdème de Quincke, les éruptions cutanées, le syndrome néphrotique et le 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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Injecter par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intraveineuse. La dose d'immunoglobuline anti-rabique humaine HYPERRAB[®] S/D recommandée est de 20 UI/kg de poids corporel (ou 0,133 mL/kg), administrée de préférence avec la première injection du vaccin^{8,9}. L'immunoglobuline peut aussi être administrée jusqu'à sept jours après la première injection du vaccin. S'il n'y a aucune contrainte anatomique, bien infiltrer les environs de la plaie avec jusqu'à la moitié de la dose de HYPERRAB[®] S/D et injecter le reste par voie intramusculaire, à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes, dans la région fessière ou dans la partie latérale de la cuisse. En raison du risque de lésion du nerf sciatique, les injections ne doivent ABSOLUMENT PAS être administrées dans la région fessière centrale : ne les administrer que dans le quadrant supérieur externe²⁷. Il ne faut jamais administrer HYPERRAB[®] S/D avec la même seringue ou aiguille ni au même point que le vaccin. Pour ne pas nuire à la production d'anticorps actifs, il ne faut pas dépasser la dose recommandée¹⁹.

Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution et le contenant le permettent.

Schéma posologique de la prophylaxie anti-rabique post-exposition

État vaccinal	Traitement	Posologie*
Personne non vaccinée	Nettoyage de la plaie	Tout traitement post-exposition doit commencer par un nettoyage à fond et immédiat de la plaie à l'eau et au savon. Si possible, irriguer la plaie avec un agent virucide, comme une solution de polyvidone iodée.
	IGAR	Administrer 20 UI/kg de poids corporel le plus tôt possible après l'exposition. S'il n'y a aucune contrainte anatomique, infiltrer les environs de la plaie avec jusqu'à la moitié de la dose et injecter le reste par voie i.m. dans la région fessière (quadrant supérieur externe seulement) ou dans la partie latérale de la cuisse (en raison de l'importance de la dose à injecter). Quand il y a plus d'une plaie, chacune 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 actifs, il ne faut pas dépasser la dose recommandée.
	Vaccin	Le plus tôt possible après l'exposition (jour 0 _§) ainsi que les jours 3, 7, 14 et 28, administrer 1 mL du VCDH par voie i.m. (dans la région deltoïde [†]).
Personne vaccinée¶	Nettoyage de la plaie	Tout traitement post-exposition doit commencer par un nettoyage à fond et immédiat de la plaie à l'eau et au savon. Si possible, irriguer la plaie avec un agent virucide, comme une solution de polyvidone iodée.
	IGAR	L'IGAR ne doit pas être administrée.
	Vaccin	Le plus tôt possible après l'exposition (jour 0 _§) ainsi que le jour 3, administrer 1 mL du VCDH par voie i.m. (dans la région deltoïde [†]).

VCDH = vaccin anti-rabique préparé par culture sur cellules diploïdes humaines; IGAR = immunoglobuline anti-rabique; 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 grands enfants. Chez les jeunes enfants, 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.

¶ Toute personne ayant reçu le VCDH avant d'être exposée à la rage, personne ayant déjà reçu le VCDH pour la prophylaxie post-exposition ou personne ayant déjà reçu un autre type de vaccin anti-rabique ou ayant reçu le VCDH selon un schéma autre que le schéma approuvé mais chez qui la présence dans le sérum d'anticorps neutralisants est démontrée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

L'immunoglobuline anti-rabique humaine HYPERRAB[®] S/D traitée par solvant/détergent est une solution stérile d'immunoglobuline anti-rabique devant être administrée par voie intramusculaire. Elle ne contient pas d'agent de conservation. HYPERRAB[®] S/D est préparé par fractionnement selon Cohn à partir de plasma provenant de donneurs ayant été hyperimmunisés par le vaccin anti-rabique. L'immunoglobuline est isolée dans la fraction II de Cohn solubilisée. La solution de fraction II est ajustée de façon à ce que la concentration finale de phosphate de tri-*n*-butyl soit de 0,3 % et celle de cholate de sodium, de 0,2 %. Après l'ajout du solvant (le phosphate de tri-*n*-butyl) et du détergent (le cholate de sodium), la température de la solution est portée à 30 °C, température qui est maintenue pendant au moins 6 heures. Une fois l'inactivation virale effectuée, les réactants sont retirés par précipitation et filtration et, enfin, par ultrafiltration et diafiltration. HYPERRAB[®] S/D est une solution contenant 15 à 18 % de protéines dans 0,21 à 0,32 M de glycine et dont le pH est d'entre 6,4 et 7,2. Le pH de la solution est ajusté à l'aide de carbonate de sodium. HYPERRAB[®] S/D est ensuite mis en incubation dans son contenant final pendant 21 à 28 jours entre 20 et 27 °C.

L'élimination et l'inactivation de virus avec et sans enveloppe pendant le processus de fabrication de HYPERRAB[®] S/D ont été validées au cours d'études de laboratoire sur des échantillons artificiellement traités. On a choisi le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) comme virus pertinent pour les produits sanguins; le virus de la diarrhée virale des bovins a été choisi comme modèle du virus de l'hépatite C; le virus de la pseudo-rage a été choisi comme modèle du virus de l'hépatite B et des virus de l'herpès; et le réovirus de type 3 a été choisi comme modèle des virus sans enveloppe en raison de sa résistance à l'inactivation par des procédés physiques et chimiques. Une élimination importante des modèles de virus avec et sans enveloppe est observée entre les étapes de la fraction II + IIIW et du surnageant III et une élimination importante du virus de la pseudo-rage et du réovirus est aussi observée entre les étapes du surnageant III et du filtrat III. Une inactivation importante des virus avec enveloppe est obtenue au moment du traitement par solvant/détergent de la fraction II de Cohn solubilisée.

RANGEMENT

HYPERRAB[®] S/D doit être réfrigéré (entre 2 et 8 °C, soit 36 et 46 °F). Ne pas congeler. Ne pas administrer la solution si elle a gelé. Ne pas utiliser après la date de péremption. Les flacons sont à usage unique. Jeter les flacons dont le bouchon a été perforé.

PRÉSENTATION

L'immunoglobuline anti-rabique humaine HYPERRAB[®] S/D est présentée dans des flacons à usage unique de 2 et 10 mL ayant une activité moyenne de 150 unités internationales par millilitre (UI/mL) selon l'immunoglobuline anti-rabique étalon américaine. Le flacon de 2 mL contient au total 300 UI, ce qui suffit pour un enfant pesant 15 kg. Le flacon de 10 mL contient au total 1500 UI, ce qui suffit pour un adulte pesant 75 kg.

GARANTIE LIMITÉE

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

Aucune garantie, formelle ou tacite, y compris toute garantie de qualité marchande ou d'adaptation à un usage particulier, ne s'applique à ce produit. Les représentants de la Compagnie ne sont pas autorisés à modifier les étiquettes imprimées pour ce produit ni le feuillet d'emballage qui l'accompagne, sauf sur avis imprimé du siège social. Les personnes prescrivant et utilisant ce produit doivent accepter ces conditions.

RÉFÉRENCES

1. Baltazard M., Bahmanyar M., Ghodssi M. et coll., Essai pratique du sérum antirabique chez les mordus par loups enragés, *Bull WHO*, 1955, 13, p. 747-772.
2. Habel K. et Koprowski H., Laboratory data supporting the clinical trial of antirabies serum in persons bitten by a rabid wolf, *Bull WHO*, 1955, 13, p. 773-779.
3. Selimov M., Boltucij L., Semenova E. et coll., The use of antirabies gamma globulin in subjects severely bitten by rabid wolves or other animals, *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol (Praha)*, 1959, 3, p. 168-180.
4. Atanasiu P., Bahmanyar M., Baltazard M. et coll., Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons, *Bull WHO*, 1956, 14, p. 593-611.
5. Atanasiu P., Bahmanyar M., Baltazard M. et coll., Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons: Part II, *Bull WHO*, 1957, 17, p. 911-932.
6. Atanasiu P., Cannon D.A., Dean D.J. et coll., Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons: Part 3, *Bull WHO*, 1961, 25, p. 103-114.
7. Atanasiu P., Dean D.J., Habel K. et coll., Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons: Part 4, *Bull WHO*, 1967, 36, p. 361-365.

8. Cabasso V.J., Loofbourow J.C., Roby R.E. et coll., Rabies immune globulin of human origin: preparation and dosage determination in non-exposed volunteer subjects, *Bull WHO*, 1971, 45, p. 303-315.
9. Loofbourow J.C., Cabasso V.J., Roby R.E. et coll., Rabies immune globulin (human): clinical trials and dose determination, *JAMA*, 1971, 217 (13), p. 1825-1831.
10. Plotkin S.A., New rabies vaccine halts disease – without severe reactions, *Mod Med*, 1977, 45 (20), p. 45-48.
11. Plotkin S.A., Wiktor T.J., Koprowski H. et coll., Immunization schedules for the new human diploid cell vaccine against rabies, *Am J Epidemiol*, 1976, 103 (1), p. 75-80.
12. Hafkin B., Hattwick M.A., Smith J.S. et coll., A comparison of a WI-38 vaccine and duck embryo vaccine for preexposure rabies prophylaxis, *Am J Epidemiol*, 1978, 107 (5), p. 439-443.
13. Kuwert E.K., Marcus I. et Höher P.G., Neutralizing and complement-fixing antibody responses in pre- and post-exposure vaccinees to a rabies vaccine produced in human diploid cells, *J Biol Stand*, 1976, 4 (4), p. 249-262.
14. Grandien M. Evaluation of tests for rabies antibody and analysis of serum responses after administration of three different types of rabies vaccines, *J Clin Microbiol*, 1977, 5 (3), p. 263-267.
15. Kuwert E.K., Marcus I., Werner J. et coll., Postexpositionelle Schutzimpfung des Menschen gegen Tollwut mit einer neu-entwickelten Gewebekulturvakzine (HDGS-Impfstoff), *Zentralbl Bakteriol [A]*, 1977, 239 (4), p. 437-458.

16. Bahmanyar M., Fayaz A., Nour-Salehi S. et coll., Successful protection of humans exposed to rabies infection: postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum, *JAMA*, 1976, 236 (24), p. 2751-2754.
17. American Society of Hospital Pharmacists, *Serums*, 1983, 80, p. 04.
18. Rubin R.H., Sikes R.K. et Gregg M.B., Human rabies immune globulin. Clinical trials and effects on serum anti-globulins, *JAMA*, 1973, 224, p. 871-874.
19. *Guide canadien d'immunisation*, Recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation, cinquième édition, 1998.
20. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Rabies prevention – United States, 1999, *MMWR*, 1999, 48 (RR-1), p. 1-21.
21. Reid-Sanden F.L., Dobbins J.G., Smith J.S. et coll., Rabies surveillance in the United States during 1989, *J Am Vet Med Assoc*, 1990, 197 (12), p. 1571-1583.
22. Fishbein D.B., Belotto A.J., Pacer R.E. et coll., Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1971-1984: increased cases in the woodchuck (*Marmota monax*) in mid-Atlantic states, *J Wildl Dis*, 1986, 22 (2), p. 151-155.
23. Hattwick M.A.W., Human rabies, *Public Health Rev*, 1974, 3 (3), p. 229-274.
24. Epidemiologic Notes and Reports: Human Rabies – California, 1994, *MMWR*, 1994, 43 (25), p. 455-457.
25. Garner J.S. et Simmons B.P., Guideline for isolation precautions in hospitals, *Infect Control*, 1983, 4 (4 suppl.), p. 245-325.

26. Fudenberg H.H., Sensitization to immunoglobulins and hazards of gamma globulin therapy, dans Merler E. (éd.), *Immunoglobulins: biologic aspects and clinical uses*, Washington, DC, Nat Acad Sci, 1970, p. 211-220.
27. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), General recommendations on immunization, *MMWR*, 1989, 38 (13), p. 205-214; 219-227.