

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

KamRAB^{MC}

Immunoglobuline antirabique (humaine)

Solution pour injection intramusculaire (150 UI/mL)

Flacons de 2,0 et de 10,0 mL

Agent de prophylaxie antirabique postexposition à immunisation passive et transitoire

Fabriqué par :
Kamada Ltd.
2, rue Holzman, Science Park,
C.P. 4081, Rehovot 7670402, Israël

Date d'approbation initiale :
7 novembre 2018

Importé par :
Quality & Compliance Services Inc.,
Mississauga (Ontario) L5N 5R1
Pour :
Valneva Canada Inc.
Kirkland (Québec) H9H 5B9

Numéro de contrôle de la présentation : 211541

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
3.3 Administration	5
3.4 Reconstitution	6
3.5 Dose oubliée.....	6
4 SURDOSAGE.....	6
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
6 DESCRIPTION	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des études cliniques.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.1 Aperçu.....	12
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
10.1 Mode d'action	12
10.2 Pharmacodynamie	13
10.3 Pharmacocinétique	13
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17

12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
13	ÉTUDES CLINIQUES	18
13.1	Méthodologie et aspects démographiques des études	18
13.2	Résultats des études.....	18
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	20

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KamRAB est une immunoglobuline antirabique humaine (IgAH) indiquée pour la prophylaxie postexposition (PPE) passive et transitoire de la rage, lorsqu'elle est administrée sans délai après un contact avec un animal atteint ou potentiellement atteint de la rage. KamRAB doit être administré conjointement avec un schéma complet de vaccination antirabique.

- Ne pas administrer des doses supplémentaires (répétées) de KamRAB après la mise en route du traitement vaccinal, car celles-ci pourraient perturber la réponse immunitaire au vaccin antirabique.
- Ne pas administrer KamRAB aux patients qui ont déjà été soumis à un schéma complet de vaccination pré- ou postexposition et chez qui la présence de titres d'anticorps antirabiques adéquats a été confirmée.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques menées sur KamRAB ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si ces patients répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. L'expérience clinique cumulée avec les IgAH ne fait état d'aucune différence sur le plan de l'efficacité chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Aucune

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- **Administrer en infiltration à l'intérieur et autour de la plaie et par voie intramusculaire uniquement. Ne jamais administrer par voie intraveineuse.**

Traitement local des plaies avant l'administration de KamRAB

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ont formulé des recommandations en matière d'immunisation passive et active suivant une exposition à un animal soupçonné d'être porteur de la rage. Un nettoyage à fond et immédiat de toutes les morsures et éraflures à l'eau et au savon constitue une étape fondamentale de la prophylaxie postexposition (PPE). Un agent virucide (p. ex., une solution de povidone iodée) doit également être utilisé pour irriguer les plaies. Si elles sont indiquées, une prophylaxie antitétanique et des mesures visant à prévenir les infections bactériennes doivent être mises en place.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

La prophylaxie postexposition consiste en l'administration d'une dose unique de KamRAB dans le cadre d'un schéma complet de vaccination antirabique. La dose recommandée de KamRAB est de 20 UI/kg de poids corporel, administrée au moment du vaccin antirabique. KamRAB et la première dose du vaccin doivent être administrées dès que possible après l'exposition, car tout report du traitement pourrait avoir des conséquences mortelles. Toutefois, si un retard survenait, KamRAB doit être administré à n'importe quel moment jusqu'à sept (7) jours inclusivement après la première dose du vaccin. Le vaccin antirabique doit être administré conformément aux directives de son fabricant.

Il importe de ne pas dépasser la dose recommandée, car KamRAB inhibe partiellement la production d'anticorps actifs après la vaccination. Pour cette même raison, il ne faut pas administrer de doses additionnelles de KamRAB, même si la réponse immunitaire à la vaccination tarde à se manifester.

3.3 Administration

- **Lorsque le siège de la morsure est connu et qu'une infiltration y est possible :**
 - Infiltrer la plus grande portion possible de la dose à l'intérieur et autour de la morsure visible. Injecter le volume restant par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras) ou, chez les jeunes enfants, dans la région antéro-latérale de la cuisse. La portion restante de la dose de KamRAB doit être administrée loin du point d'injection du vaccin antirabique.
- Éviter d'administrer le produit dans la région fessière (sauf s'il s'agit du siège de la morsure), car le degré d'absorption est imprévisible à cet endroit.

- Lorsque le siège de la morsure est inconnu ou indéterminé (invisible), ou qu'il est difficile d'y réaliser l'infiltration (p. ex., lèvres, doigts, genou), administrer toute la dose de KamRAB par voie intramusculaire, loin du point d'injection du vaccin antirabique.
- Lorsqu'un important volume de médicament doit être administré par voie intramusculaire (> 2 mL chez un enfant ou > 5 mL chez un adulte), la dose totale doit être fractionnée et administrée à différents points.
- Si l'injection intramusculaire est contre-indiquée (p. ex., chez les patients présentant des troubles hémorragiques qui ne peuvent être corrigés), administrer KamRAB par voie sous-cutanée. Il n'existe toutefois aucune donnée sur l'efficacité clinique de KamRAB administré par voie sous-cutanée.
- Ne pas mélanger le produit avec le vaccin antirabique ni l'administrer dans la même seringue que celui-ci.
- Ne pas administrer dans les mêmes régions anatomiques que le vaccin antirabique.

Tout produit destiné à une administration parentérale doit être inspecté visuellement avant son utilisation afin de déceler la présence de particules ou d'une décoloration. Le cas échéant, NE PAS utiliser KamRAB et jeter le flacon.

Renseignements supplémentaires sur la prophylaxie antirabique postexposition :

Communiquer avec les responsables de la santé publique pour toute question sur la nécessité d'administrer une prophylaxie antirabique.

3.4 Reconstitution

Aucune reconstitution n'est requise. KamRAB est offert en flacon à usage unique rempli de solution prête à l'emploi.

3.5 Dose oubliée

Sans objet

4 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire	Flacons à usage unique de 2 et de 10 mL renfermant une solution d'immunoglobuline antirabique humaine (IgAH) prête à l'emploi à une concentration de 150 UI/mL	Glycine, eau pour injection, hydroxyde de sodium

6 DESCRIPTION

KamRAB est une solution stérile aqueuse et non pyrogène renfermant des immunoglobulines antirabiques (≥ 95 % de protéines sous forme d'immunoglobulines G). Le produit est stabilisé avec une solution de glycine à 0,3 M et a un pH de $5,5 \pm 0,5$. Il ne contient aucun agent de conservation, et le capuchon de son flacon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel. KamRAB est un liquide clair à opalescent.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Agents infectieux transmissibles

KamRAB est dérivé du plasma humain; il existe donc un risque de transmission d'agents infectieux, comme des virus, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et, en théorie, l'agent pathogène responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) lors de l'administration de KamRAB.

- Les mesures suivantes ont permis de réduire au minimum le risque de transmission d'un agent infectieux :
 - Sélection des donneurs de plasma pour exclure ceux ayant été exposés à certains virus
 - Analyse des dons visant la détection de certaines infections virales
 - Inactivation et élimination de certains virus durant le processus de fabrication (**voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Malgré ces mesures, il est impossible d'exclure totalement la possibilité de transmission de maladies infectieuses par KamRAB. Des agents infectieux inconnus pourraient également être présents dans KamRAB.

Sang

Thrombose

- Les patients qui présentent un risque accru de thrombose ou de complications thrombotiques devraient faire l'objet d'une surveillance pendant au moins 24 heures suivant l'administration de KamRAB.
- Les facteurs de risque accru de thrombose sont notamment un état hypercoagulable acquis ou héréditaire, une immobilisation prolongée, la présence de cathéters vasculaires à demeure, l'âge avancé, l'utilisation d'œstrogènes, des antécédents de thrombose veineuse ou artérielle, des facteurs de risque cardiovasculaire (y compris des antécédents d'athérosclérose et/ou un débit cardiaque faible), de même qu'un syndrome d'hyperviscosité (y compris les cryoglobulinémies, une chylomicronémie à jeun et/ou une triglycémie élevée et les gammopathies monoclonales).
- Une mesure initiale de la viscosité du sang doit être envisagée chez les patients qui présentent un risque de syndrome d'hyperviscosité.

Le risque de thrombose ou de complications thrombotiques a été réduit au minimum grâce à un processus de fabrication permettant d'éliminer le potentiel thrombogène du produit.

Hémolyse

- Une hémolyse peut survenir chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines, en particulier chez ceux considérés comme étant exposés à un risque accru. Il s'agira notamment des patients ayant un groupe sanguin autre que O, ceux qui présentent une affection inflammatoire sous-jacente, de même que ceux qui reçoivent de fortes doses cumulatives d'immunoglobulines sur une période de plusieurs jours.
- Les symptômes et signes cliniques d'hémolyse comprennent la fièvre, les frissons et des urines foncées. En présence de l'une de ces manifestations, il faut effectuer les analyses de laboratoire appropriées et administrer le traitement indiqué, s'il y a lieu.

Système immunitaire

Vaccination antirabique antérieure

Les patients pouvant démontrer qu'ils ont déjà reçu un schéma complet de prophylaxie antirabique pré- ou postexposition devraient uniquement recevoir une dose de rappel du vaccin antirabique, sans KamRAB, car ce dernier peut perturber la réponse anamnesticque au vaccin.

Vaccins à virus vivants atténués

L'administration de KAMRAB peut interférer avec le déclenchement de la réponse immunitaire aux vaccins renfermant des virus vivants atténués.

- Éviter d'administrer le vaccin contre la rougeole dans les 4 mois suivant l'emploi de KamRAB.
- Éviter d'administrer tout autre vaccin à virus vivant atténué dans les 3 mois suivant l'emploi de KamRAB.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Interférence avec les épreuves sérologiques

- La hausse temporaire des divers anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut donner lieu à des résultats faussement positifs des analyses sérologiques effectuées après l'administration de KamRAB.
- La transmission passive d'anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires (p. ex., anti-A, anti-B et anti-D) peut interférer avec certaines analyses sérologiques de dépistage d'anticorps anti-érythrocytaires, comme le test de l'antiglobuline (test de Coombs).

Sensibilité/résistance

Choc anaphylactique

- KamRAB ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin en raison du risque de réaction allergique grave et d'autres réactions d'hypersensibilité, y compris le choc anaphylactique. KamRAB peut entraîner une chute de la tension artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines.
- Il faut interrompre sans délai l'injection de KamRAB en présence d'une réaction allergique ou anaphylactique. En cas de choc, le traitement médical habituel doit être mis en place. Il importe d'avoir de l'épinéphrine à portée de main pour traiter une réaction anaphylactique aiguë.

Hypersensibilité

- Il faut surveiller l'apparition d'une éventuelle réaction d'hypersensibilité chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique généralisée suivant l'administration d'immunoglobulines humaines.
- KamRAB renferme une petite quantité d'immunoglobulines A (IgA). Les patients qui présentent un déficit en IgA pourraient produire des anticorps anti-IgA susceptibles de provoquer une réaction anaphylactique après l'administration de composants sanguins

contenant des IgA. Le professionnel de la santé doit évaluer les risques associés à cette réaction par rapport aux bienfaits possibles du traitement par KamRAB.

Réactions cutanées (locales) aux points d'injection

Une douleur au point d'injection a été observée chez certains patients ayant reçu KamRAB (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

KamRAB n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Par conséquent, le risque de graves anomalies congénitales et de fausse couche chez les femmes enceintes exposées à KamRAB est inconnu. Aucune étude toxicologique sur le développement et la reproduction chez l'animal n'a été menée sur KamRAB. On ignore si KamRAB peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut altérer la capacité reproductrice. On rapporte que des malformations congénitales majeures (c.-à-d. de graves anomalies congénitales) sont survenues au Canada chez environ de 3 à 5 % des nourrissons et chez de 8 à 10 % des morts-nés; de 15 à 20 % des grossesses confirmées sur le plan clinique se sont soldées par une fausse couche.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée sur la présence de KamRAB dans le lait maternel humain ni sur les effets du médicament sur le nourrisson allaité et sur la production de lait. Le développement de l'enfant et les bienfaits de l'allaitement maternel sur la santé doivent être pris en compte, de même que les besoins cliniques de la mère relativement à KamRAB et tout effet indésirable potentiel du médicament ou du trouble maternel sous-jacent sur le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur KamRAB ne comptaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si ces patients répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. L'expérience clinique cumulée avec les IgAH ne fait état d'aucune différence sur le plan de l'efficacité chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

8.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques

KamRAB a été évalué dans le cadre de 3 études cliniques contrôlées menées dans un établissement unique. Les participants étaient des adultes en bonne santé, principalement de race blanche et âgés de 18 à 72 ans. Au total, 160 sujets ont participé aux 3 études; 91 de ces sujets ont reçu des doses uniques de KamRAB (20 UI/kg) par voie intramusculaire, conjointement ou non avec un vaccin antirabique.

Le tableau ci-après présente un résumé des effets indésirables (considérés comme liés ou non au traitement à l'étude par l'investigateur) observés chez > 3 % des sujets de l'ensemble des études cliniques menées sur KamRAB. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe ayant reçu KamRAB (> 6 %) ont été la douleur au point d'injection, les céphalées, la myalgie et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Tableau 2: Effets indésirables observés chez > 3 % des sujets, toutes études confondues

	KamRAB N = 91	IgAH de comparaison N = 84	Solution saline (placebo) + vaccin N = 8
Douleur au point d'injection	30 (33)	26 (31)	2 (25)
Céphalées	14 (15)	11 (13)	3 (38)
Myalgie	8 (9)	6 (7)	0 (0)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (9)	8 (10)	0 (0)
Douleurs articulaires	5 (6)	0 (0)	1 (13)
Étourdissements	5 (6)	3 (4)	0 (0)
Fatigue	5 (6)	2 (2)	0 (0)
Douleurs abdominales	4 (4)	1 (1)	0 (0)
Hématurie	4 (4)	2 (2)	0 (0)

	KamRAB N = 91	IgAH de comparaison N = 84	Solution saline (placebo) + vaccin N = 8
Nausées	4 (4)	3 (4)	0 (0)
Sensation de faiblesse	4 (4)	1 (1)	0 (0)
Ecchymoses	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Érythème solaire	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Leucocyturie	3 (3)	4 (5)	0 (0)

Les données présentées correspondent au nombre de sujets (% de sujets).

8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des études cliniques

Les effets indésirables peu courants ont été les douleurs articulaires, les étourdissements, la fatigue, les douleurs abdominales, l'hématurie, les nausées, la sensation de faiblesse, les ecchymoses, l'érythème solaire et la leucocyturie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Administration concomitante d'un vaccin

- Ne pas administrer des doses supplémentaires (répétées) de KamRAB après la mise en route du traitement vaccinal, car celles-ci pourraient perturber la réponse immunitaire au vaccin antirabique.
- Ne pas administrer KamRAB dans les mêmes régions anatomiques que le vaccin antirabique.

KamRAB contient des anticorps qui peuvent entraver la réponse aux vaccins à virus vivants, dont les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la poliomyélite et la rubéole. Il faut éviter d'administrer un vaccin à virus vivant atténué dans les 3 mois ou, dans le cas du vaccin contre la rougeole, dans les 4 mois suivant l'emploi de KamRAB.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La rage est une zoonose causée par des virus à ARN appartenant au genre *Lyssavirus* de la famille des *Rhabdoviridæ*. Le virus est généralement présent dans la salive des mammifères qui en sont porteurs et se transmet principalement par morsure. KamRAB est administré par infiltration au siège de l'inoculation (au début de la PPE antirabique) à des personnes non

vaccinées antérieurement afin de leur offrir une protection immédiate et passive au moyen d'anticorps qui neutralisent le virus de la rage jusqu'à ce que le système immunitaire de la personne réponde à la vaccination antirabique par la production de ses propres anticorps.

10.2 Pharmacodynamie

Aucun seuil de protection par les anticorps neutralisants dirigés contre le virus rabique (ANVR) n'a été établi à ce jour. Toutefois, l'OMS a généralement admis que des titres d'ANVR d'au moins 0,5 UI/mL 14 jours après la mise en route de la PPE conféraient une protection acceptable. Par ailleurs, l'ACIP recommande une neutralisation complète du virus rabique obtenue à une dilution sérique de 1:5 par la méthode d'inhibition rapide des foyers de fluorescence (RFFIT; *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test*) de 1 à 2 semaines après la prophylaxie, ce qui correspond à des titres d'ANVR d'environ 0,1 à 0,2 UI/mL. À l'appui de ces recommandations, pratiquement aucun cas de maladie clinique documenté n'a été recensé lorsque le schéma de PPE antirabique en vigueur était administré de façon appropriée.

KamRAB peut atténuer la réponse immunitaire au vaccin antirabique. Cet effet a été évalué dans le cadre d'une étude menée avec répartition aléatoire et à double insu au cours de laquelle 16 sujets en bonne santé ont reçu KamRAB (20 UI/kg par voie i.m.) ou une solution saline en guise de placebo, suivi de 3 doses d'un vaccin antirabique. Des titres d'ANVR plus faibles ont été observés dans le groupe KamRAB + vaccin que dans le groupe placebo + vaccin et ce, à toutes les évaluations réalisées à partir du jour 14, confirmant ainsi l'effet inhibiteur de KamRAB sur la réponse immunitaire de l'hôte au vaccin antirabique.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de KamRAB a été évaluée lors d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire et permutation de 2 traitements, constituée de 2 périodes et de 2 séquences, et portant sur l'administration de doses uniques. Au total, 26 volontaires en bonne santé ont été répartis au hasard de façon à recevoir une injection unique de 20 UI/kg d'un IgAH (KamRAB ou un IgAH de comparaison) par voie intramusculaire en 2 occasions distinctes. Les sujets ont reçu le deuxième traitement (A ou B) après la période de test de 42 jours et une période de repos thérapeutique de 21 jours. L'injection intramusculaire d'une dose unique de KamRAB a produit une concentration plasmatique maximale d'ANVR de 0,25 UI/mL. Le temps médian pour atteindre cette concentration (T_{max}) a été de 7 jours (de 3 à 14 jours), et la demi-vie d'élimination s'est établie à environ 17,9 jours.

Par ailleurs, une étude prospective de non-infériorité menée avec répartition aléatoire et à double insu a évalué la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de KamRAB administré conjointement avec un vaccin antirabique à immunisation active dans un contexte de prophylaxie postexposition simulée chez 118 sujets en bonne santé. Pour les besoins de l'étude, les sujets ont été répartis au hasard dans 2 groupes de traitement (59 par groupe) de façon à recevoir, par voie intramusculaire, KamRAB ou un IgAH de comparaison à une dose de 20 UI/kg le jour 0 et un vaccin antirabique les jours 0, 3, 7, 14 et 28. Les concentrations plasmatiques maximales d'ANVR se sont établies à 39,9 IU/mL et à 36,2 UI/mL pour KamRAB et l'IgAH de comparaison, respectivement. Le T_{max} médian a été de 14 jours (de 14 à 49 jours) dans les 2 groupes de traitement. La demi-vie d'élimination a été de 48,6 et de 52,7 heures dans les groupes KamRAB et IgAH de comparaison, respectivement (voir Tableau 3).

La courbe des concentrations plasmatiques d'ANVR en fonction du temps (Figure 1) montre

que dans l'un et l'autre des groupes de traitement, la concentration plasmatique des anticorps a diminué de manière biphasique après la fin de la phase d'absorption.

Figure 1 : Concentrations plasmatiques d'IgAH (moyenne \pm écart-type) aux jours prévus pour la mesure des paramètres pharmacocinétiques (échelle semi-logarithmique), étude de phase II/III, analyse pharmacocinétique

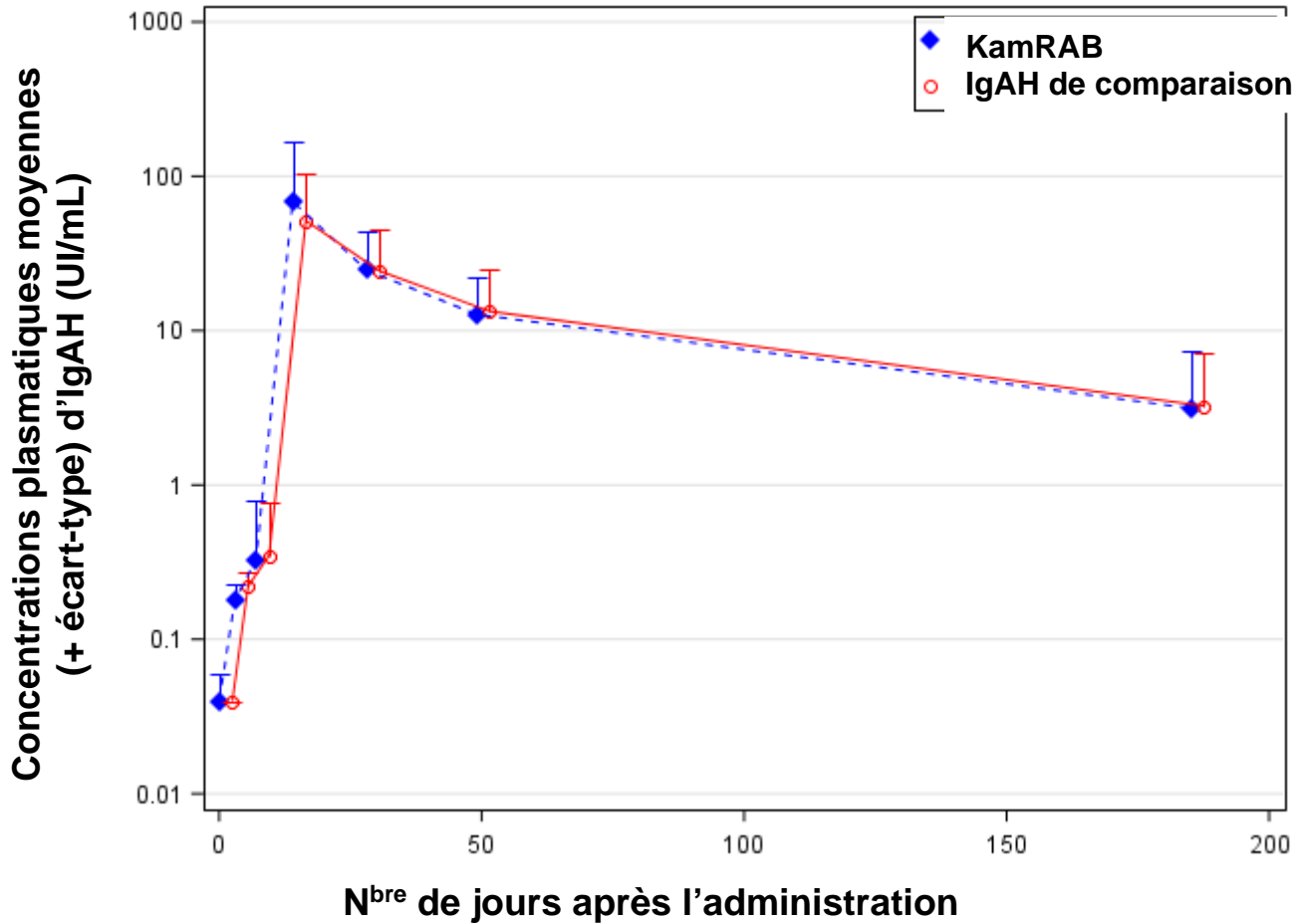


Tableau 3: Comparaison des paramètres pharmacocinétiques des concentrations plasmatiques d'IgAH, étude de phase II/III, analyse pharmacocinétique

Paramètre pharmacocinétique Unités	Statistique	IgAH Kamada¹	IgAH de comparaison¹
C_{max} (UI/mL)	N	59	58
	Médiane	51,7	35,7
	Moyenne géométrique (écart-type)	39,9 (3,11)	36,2 (2,64)
ASC_{0-dernière} (jours*UI/mL)	N	59	58
	Médiane	1595	1447
	Moyenne géométrique (écart-type)	1313 (2,93)	1480 (2,24)
ASC_{0-Inf} (jours*UI/mL)	N	43	44
	Médiane	1574	1635
	Moyenne géométrique (écart-type)	1603 (2,27)	1657 (2,17)

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- Conserver KamRAB à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F). Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans son emballage jusqu'au moment de l'utilisation.
- KamRAB peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C (77 °F) pour une période maximale de 1 mois.
- Utiliser le produit au cours du mois suivant son retrait du réfrigérateur; ne pas le réfrigérer à nouveau.
- Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

L'immunoglobuline antirabique humaine KamRAB est une solution stérile renfermant des immunoglobulines antirabiques (≥ 95 % de protéines sous forme d'immunoglobulines G). Ce produit est doté d'une concentration nominale de 150 UI/mL et est destiné à une administration par voie intramusculaire.

Caractéristiques du produit

KamRAB est préparé à partir de plasma de donneurs humains ayant été hyperimmunisés par le vaccin antirabique. Toutes les unités de plasma sont analysées au moyen d'épreuves sérologiques approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B et des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine des types 1 et 2 (VIH-1/2). Elles sont également soumises à un test des acides nucléiques (TAN) approuvé par la FDA pour la détection du virus de l'hépatite B (VHB), du VHC et du VIH-1. Chaque unité de plasma doit se révéler non réactive (obtenir un résultat négatif) à tous les tests de dépistage. Les dons de plasma sont aussi soumis au TAN en cours de fabrication aux fins de dépistage du virus de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19. Chaque unité doit se révéler non réactive au VHA, et le pool de plasma de fabrication ne doit pas dépasser 104 UI de parvovirus B19 par mL.

Inactivation virale

Afin de réduire encore davantage le risque de transmission de virus, le processus de fabrication de KamRAB comprend 3 étapes visant précisément à éliminer ou à inactiver les virus. La première de ces étapes consiste à soumettre l'unité de plasma à un traitement par solvant-détergent (S-D) composé de tri-(n-butyl) phosphate et d'octoxynol 9 afin d'inactiver les virus enveloppés, comme le VIH, le VHB et le VHC. Les deuxième et troisième étapes sont respectivement le traitement par la chaleur (pasteurisation), lequel peut inactiver les virus enveloppés et non enveloppés, et la nanofiltration (NF), un procédé qui permet d'éliminer les virus en fonction de leur taille. L'efficacité des méthodes comme le traitement par S-D, la pasteurisation et la nanofiltration pour réduire la charge virale a été évaluée avec plusieurs virus présentant des caractéristiques physicochimiques différentes. Les résultats des épreuves virales sont résumés dans le tableau qui suit.

Tableau 4: Réduction de la charge virale (\log_{10}) au cours du processus de fabrication de KamRAB

Étape	Virus enveloppés			Virus non enveloppés		
	VIH-1	VDVB	VPR	VNO	VEMC	PVP
Traitement par S-D	> 4,99	> 5,70	> 4,38	> 5,46	Non testé	Non testé
Traitement par la chaleur	> 6,21	> 5,67	Non testé	> 6,33	3,30	Non testé

Étape	Virus enveloppés			Virus non enveloppés		
	VIH-1	VDVB	VPR	VNO	VEMC	PVP
Nanofiltration	Non testé	Non testé	> 6,58	Non testé	> 7,66	3,41
Facteur de réduction global (log₁₀)	> 11,20	> 11,37	> 10,96	> 11,79	> 10,96	3,41

Abréviations : PVP : parvovirus porcin; S-D : solvant-détergent; VDVB : virus de la diarrhée virale des bovins; VEMC : virus de l'encéphalomyocardite; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1; VNO : virus du Nil occidental; VPR : virus de la pseudorange.

13 ÉTUDES CLINIQUES

13.1 Méthodologie et aspects démographiques des études

Tableau 5 – Résumé des données démographiques sur les patients pour <indication précise>

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
003	Étude prospective de non-infériorité, avec répartition aléatoire et à double insu visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité des traitements dans un contexte de prophylaxie postexposition simulée	20 UI/kg de KamRAB ou d'un IgAH de comparaison le jour 0 + vaccin antirabique les jours 0, 3, 7, 14 et 28	118 sujets (59 par groupe de traitement)	KamRAB 43,3 ans (de 18 à 69) Agent de comparaison 46,3 ans (de 20 à 72)	Femmes et hommes

13.2 Résultats des études

L'efficacité de KamRAB administré conjointement avec un vaccin antirabique a fait l'objet d'une étude contrôlée par une IgAH de comparaison, menée avec répartition aléatoire dans un établissement unique. Les sujets admis à l'étude étaient des adultes en bonne santé âgés de 18 à 72 ans qui ne présentaient aucune maladie aiguë ni chronique importante. Au total, 118 sujets (59 par groupe de traitement) ont reçu, par voie intramusculaire, une dose de 20 UI/kg de KamRAB ou d'un IgAH de comparaison le jour 0 et un vaccin antirabique les jours 0, 3, 7, 14 et 28. Les sujets étaient principalement de race blanche (93 %) et âgés de 45 ans en moyenne; 64 % étaient des femmes. Le critère d'évaluation de l'efficacité était les titres d'ANVR évalués par la RFFIT le jour 14 de l'étude. Les analyses de l'efficacité ont été réalisées selon le traitement reçu (*as-treated analysis*), soit chez les 116 sujets ayant reçu

KamRAB ou un IgAH de comparaison et au moins 3 des 5 doses prévues du vaccin antirabique avant le jour 14.

Le critère d'efficacité, soit la mesure de titres d'ANVR d'au moins 0,5 UI/mL le jour 14 (tel qu'établi par l'OMS), a été atteint par 56 des 57 sujets (98,2 %) du groupe KamRAB et 59 des 59 sujets du groupe IgAH de comparaison. La limite inférieure de l'IC à 90 % dépassait le seuil prédéfini de -10 %, ce qui démontrait la non-infériorité de KamRAB par rapport à l'IgAH de comparaison.

Tableau 6: Sujets présentant une moyenne géométrique des titres d'ANVR \geq 0,5 UI/mL le jour 14 (analyse selon le traitement reçu)

	KamRAB + vaccin antirabique (N = 57)	IgAH de comparaison + vaccin antirabique (N = 59)
Titres d'ANVR \geq 0,5 UI/mL, n (%)	56 (98,2)	59 (100)
IC exact à 95 % pour la proportion (%)	(90,6; 100)	(93,9; 100)
Différence (PA-PB) ^a (%)		-1,8
IC exact à 90 % pour la différence ^b (%)		(-8,1; 3,0)

^a Les abréviations « PA » et « PB » représentent la proportion de participants présentant des titres d'anticorps IgG \geq 0,5 UI/mL le jour 14 dans les groupes A et B, respectivement. Groupe A = KamRAB + vaccin antirabique; groupe B = HyperRAB[®] (comparateur) + vaccin antirabique.

^b Selon le test statistique de Farrington et Manning

Abréviations : ANVR : anticorps neutralisants dirigés contre le virus rabique; IC : intervalle de confiance; IgAH : immunoglobuline antirabique humaine; mL : millilitre; UI : unités internationales.

D'autres analyses de l'efficacité ont inclus les paramètres pharmacocinétiques du médicament (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE – 11.3 Pharmacocinétique**).

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Chez le rat, aucun signe de toxicité n'a été mis en évidence après l'injection intramusculaire de doses uniques de 60 et de 120 UI/kg de KamRAB (3 et 6 fois la dose de 20 UI/kg recommandée chez l'humain).

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Immunoglobuline antirabique (humaine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir **KamRAB**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **KamRAB**.

Pourquoi KamRAB est-il utilisé?

- KamRAB est utilisé pour traiter une infection causée par la rage. Il est administré en une seule dose avec une série complète de vaccins contre la rage.

Comment KamRAB agit-il?

KamRAB contient des anticorps qui inactivent le virus de la rage. Il doit être administré aussitôt que possible après une morsure par un animal soupçonné d'avoir la rage. Le médicament est injecté en une seule dose directement à l'intérieur et autour de la plaie.

Toute personne qui pourrait avoir été exposée à la rage et qui n'a jamais été vaccinée contre cette maladie devrait recevoir KamRAB et une série de vaccins contre la rage. KamRAB offre une protection immédiate contre le virus de la rage jusqu'à ce que la personne fabrique ses propres anticorps pour lutter contre le virus.

Quels sont les ingrédients de KamRAB?

Ingrédient médicinal : immunoglobuline antirabique (anticorps humain contre la rage)

Ingrédients non médicinaux : glycine, eau pour injection et hydroxyde de sodium

KamRAB est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Flacons à usage unique de 2 et de 10 mL de solution prête à l'emploi ayant une concentration de 150 UI/mL.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir KamRAB, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou que vous prenez des anticoagulants;
- si vous souffrez d'une maladie inflammatoire;
- si vous recevez de fortes doses d'autres immunoglobulines;
- si vous avez déjà reçu un vaccin contre la rage;
- si vous avez déjà eu une réaction allergique après l'injection d'autres immunoglobulines;
- si vous présentez un déficit immunitaire qui vous empêche de produire suffisamment de certains anticorps;
- si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

KamRAB est fabriqué à partir de plasma humain; il est donc possible que ce médicament transmette des agents infectieux, comme des virus connus et inconnus, de même que des affections comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le risque de contracter une maladie infectieuse lors de l'administration de KamRAB est très faible. Afin de réduire ce risque au minimum, on effectue des tests chez les donneurs de plasma 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 à l'élimination de certains virus au cours du processus de fabrication de KamRAB; cela dit, il existe toujours une possibilité que KamRAB transmette des maladies infectieuses.

KamRAB peut nuire à l'effet de certains vaccins. Il est important d'éviter de recevoir le vaccin contre la rougeole dans les 4 mois qui suivent l'administration de KamRAB; il faut également attendre au moins 3 mois après avoir reçu KamRAB pour recevoir tout autre vaccin qui contient des virus vivants.

KamRAB ne doit pas être mélangé aux vaccins contre la rage ni injecté dans la même seringue que ces vaccins.

KamRAB ne doit jamais être administré au même endroit sur le corps que le vaccin contre la rage.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec KamRAB :

- Autres vaccins

Traitement par KamRAB :

KamRAB doit toujours être administré par un professionnel de la santé.

KamRAB est administré à la suite d'une exposition soupçonnée à un animal atteint de la rage, au même moment que la première dose d'un vaccin contre la rage.

Si la morsure est visible, KamRAB doit être injecté à l'intérieur et autour de la plaie; toute portion restante du médicament doit être administrée par voie intramusculaire dans le bras ou la cuisse.

Si la morsure n'est pas visible ou qu'il est difficile de faire l'injection à cet endroit, KamRAB doit être administré par voie intramusculaire, loin du point d'injection du vaccin contre la rage.

Dose habituelle :

La dose recommandée de KamRAB est de 20 UI/kg de poids corporel.

Surdosage :

Une surdose de KamRAB est peu probable. Si cela se produit, votre médecin traitera tout symptôme qui pourrait apparaître.

Si vous croyez avoir reçu une trop grande quantité de KamRAB, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KamRAB?

Les effets secondaires le plus souvent associés à l'emploi de KamRAB sont la douleur au point d'injection, les maux de tête, les douleurs musculaires et l'infection des voies respiratoires supérieures. Les effets secondaires moins courants comprennent les douleurs articulaires, les étourdissements, la fatigue, les douleurs abdominales, la présence de sang dans les urines, les nausées, la sensation de faiblesse, les ecchymoses (« bleus ») et les coups de soleil.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARES Réactions allergiques graves s'accompagnant de symptômes comme une enflure du visage et de la gorge, de la difficulté à respirer et une éruption cutanée		✓	✓
Fièvre, frissons, urines foncées		✓	✓

En recevant KamRAB, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

À l'intention du grand public : Si vous croyez présenter un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez en informer votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de l'effet secondaire, veuillez consulter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada et Valneva Canada Inc. ne peuvent donner de conseils médicaux.

À l'intention des professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire suivant la vaccination, veuillez remplir le *Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation* (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html#>) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

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

Pour en savoir davantage au sujet de KamRAB, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie intégrale du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site Web du fabricant (www.valneva.ca), ou en composant 1-855-356-0831.

Le présent dépliant a été rédigé par Kamada Ltd.

Dernière révision : 7 novembre 2018