

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**HyperHEP B®**

Immunoglobuline anti-hépatite B humaine

Solution dosée à  $\geq 220$  unités internationales (UI)/mL pour injection intramusculaire

Seringues préremplies et flacons

Norme du fabricant

Immunothérapie passive

Code ATC : J06BB04

Fabricant :	Importation et distribution :	Date d'approbation initiale :
Grifols Therapeutics LLC	Grifols Canada Ltée	30 novembre 1979
8368 U.S. 70 Bus. Hwy West	5060 Spectrum Way, bureau	Date de révision :
Clayton, Caroline du Nord	405	
27520 États-Unis	Mississauga (Ontario)	
	L4W 5N5	

Numéro de contrôle de la présentation : 249210

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	12
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>13</b>
9.4 Interactions médicament-médicament.....	13
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>13</b>
10.1 Mode d'action .....	13
10.2 Pharmacodynamie .....	13

10.3	Pharmacocinétique .....	13
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>15</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>15</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>16</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>16</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>16</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>17</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

HyperHEP B® (immunoglobuline anti-hépatite B humaine) est indiqué en appoint au vaccin contre l'hépatite B pour la prophylaxie post-exposition dans les cas suivants, sauf si un test effectué au cours des 24 mois précédents ou pouvant être effectué dans les 48 heures montre que le titre d'anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B est d'au moins 10 UI/L :

- Exposition aiguë à du sang contenant l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs positif)
- Exposition périnatale des nouveau-nés de mère Ag HBs positive
- Exposition par contact sexuel ou partage d'une seringue avec une personne Ag HBs positive
- Exposition à une personne de l'entourage atteinte d'une infection aiguë par le virus de l'hépatite B (VHB)

#### **1.1 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants, sauf entre la naissance et l'âge de 12 mois (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **1.2 Personnes âgées**

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

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

HyperHEP B® (immunoglobuline anti-hépatite B humaine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à l'immunoglobuline ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- HyperHEP B® ne doit pas être administré aux patients présentant une thrombopénie grave ou un trouble de la coagulation constituant une contre-indication aux injections intramusculaires.
- Patients ayant un déficit en immunoglobuline A (IgA) qui présentent des anticorps anti-IgA et qui ont déjà eu des réactions d'hypersensibilité.

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

#### Mises en garde et précautions importantes

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

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Injecter par voie intramusculaire seulement.

Ne pas administrer par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline anti-hépatite B humaine peut être administrée en même temps que le vaccin contre l'hépatite B (le point d'injection doit être différent) ou jusqu'à un mois avant sans que la réaction immunitaire active au vaccin contre l'hépatite B ne soit entravée.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

##### *Exposition aiguë à du sang Ag HBs positif*

Le tableau 1 résume le traitement prophylactique dans les cas d'exposition par voie percutanée (piqûre d'aiguille ou morsure), oculaire ou muqueuse à du sang, selon la source de l'exposition et selon que la personne exposée a été vaccinée ou non. Pour être le plus efficace possible, le traitement prophylactique passif au moyen de l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine doit être administré le plus tôt possible après l'exposition (s'il est administré plus de 7 jours après l'exposition, son utilité est incertaine). Un adulte exposé au VHB doit recevoir une injection de 0,06 mL/kg de poids corporel par voie intramusculaire dès que possible et moins de 48 heures suivant l'exposition (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités). Le traitement par l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine est plus efficace s'il est administré en même temps que le premier d'une série de vaccins contre l'hépatite B (le point d'injection doit être différent). La posologie du vaccin contre l'hépatite B figure dans le feuillet d'emballage du vaccin. La posologie n'est pas établie chez les enfants.

**Tableau 1 – Conduite à tenir en cas d’exposition par voie percutanée (piqûre d’aiguille) ou par muqueuse au virus de l’hépatite B**

Personne exposée		Source <sup>a</sup>		
Statut vaccinal	Anticorps anti-HBs	Ag HBs positif	Statut inconnu	
			Risque élevé	Risque faible
Sujet vacciné	≥ 10 UI/L selon dosage au cours des 2 dernières années	aucune mesure nécessaire	aucune mesure nécessaire	aucune mesure nécessaire
	≥ 10 UI/L selon dosage remontant à plus de 2 ans	doser anticorps anti-HBs; si ≥ 10 UI/L, aucune mesure; si < 10 UI/L, un seul vaccin de rappel	doser anticorps anti-HBs; si ≥ 10 UI/L, aucune mesure; si < 10 UI/L, un seul vaccin de rappel	aucune mesure nécessaire
	sujet n’ayant pas répondu (anticorps anti-HBs < 10 UI/L après la vaccination)	IGAHB <sup>b,c,d</sup>	IGAHB <sup>b,c,d</sup>	aucune mesure nécessaire <sup>d</sup>
	titre inconnu et ne pouvant être déterminé dans les 48 heures	IGAHB <sup>c</sup> + un seul vaccin de rappel	un seul vaccin de rappel ± IGAHB <sup>c</sup>	aucune mesure nécessaire
Sujet non vacciné	≥ 10 UI/L	aucune mesure nécessaire	aucune mesure nécessaire	aucune mesure nécessaire
	titre inconnu après 48 heures ou < 10 UI/L	IGAHB <sup>c</sup> + série de vaccins	série de vaccins ± IGAHB <sup>c</sup>	série de vaccins

- a) Si on sait que la source est Ag HBs négative, aucune mesure n’est nécessaire, sauf si la personne exposée doit commencer à recevoir la série de vaccins.
- b) Immunoglobuline anti-hépatite B humaine
- c) Immunoglobuline anti-hépatite B humaine à raison de 0,06 mL/kg, de préférence dans les 48 heures suivant l’exposition. L’efficacité diminue avec le temps et n’est pas établie après 7 jours.
- d) Si la personne exposée n’a reçu que trois injections du vaccin, une série de trois autres injections doit être administrée.

*Prophylaxie chez les nouveau-nés de mère Ag HBs et Ag HBe positive*

Pour être efficace chez les nouveau-nés à risque, l’immunoglobuline anti-hépatite B humaine doit être administrée le jour de la naissance. Il est donc primordial que les mères Ag HBs positives soient repérées avant l’accouchement.

L’immunoglobuline anti-hépatite B humaine (0,5 mL) doit être administrée par voie

intramusculaire (IM) au nouveau-né après stabilisation physiologique et de préférence dans les 12 heures suivant la naissance. L'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine diminue considérablement si elle est administrée plus de 48 heures après la naissance. Le vaccin contre l'hépatite B doit être administré conformément aux directives du feuillet d'emballage. La première injection du vaccin contre l'hépatite B doit être donnée moins de 7 jours après la naissance et peut être administrée en même temps que l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine, mais le point d'injection doit être différent. Si le nouveau-né n'a pas reçu le vaccin contre l'hépatite B à l'âge de 3 mois, il faut administrer une deuxième injection de 0,5 mL de l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine 3 mois après la première. Si le vaccin contre l'hépatite B est refusé, il faut administrer de nouveau 0,5 mL de l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine après 3 et 6 mois. L'administration de l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine à la naissance ne devrait pas entraver l'action du vaccin antipolio oral ni du vaccin antidiphthérique, antitétanique et anticoquelucheux administrés lorsque l'enfant a 2 mois.

*Exposition par contact sexuel avec une personne Ag HBs positive*

Toute personne sensible dont le partenaire sexuel présente une hépatite B aiguë doit recevoir une seule injection d'immunoglobuline anti-hépatite B humaine (0,06 mL/kg) et commencer à recevoir la série de vaccins contre l'hépatite B si le traitement prophylactique peut commencer moins de 14 jours après le dernier contact sexuel ou si les contacts sexuels avec la personne infectée continueront (voir le tableau 2 ci-dessous). L'ajout du vaccin à l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine peut améliorer l'efficacité du traitement post-exposition. Le vaccin a l'avantage supplémentaire de conférer une protection durable.

**Tableau 2 – Recommandations pour la prophylaxie de l'hépatite B après une exposition par contact sexuel**

IGAHB <sup>a</sup>		Vaccin	
Dose	Moment recommandé	Dose	Moment recommandé
0,06 mL/kg IM <sup>b</sup>	Une seule injection moins de 14 jours après le dernier contact sexuel	Voir la rubrique Posologie et administration du feuillet d'emballage du vaccin	Première injection au moment du traitement par l'IGAHB <sup>c</sup>

- a) IGAHB = immunoglobuline anti-hépatite B humaine
- b) Immunoglobuline anti-hépatite B humaine à raison de 0,06 mL/kg, de préférence dans les 48 heures suivant l'exposition. L'efficacité diminue avec le temps et n'est pas établie après 7 jours.
- c) La première injection peut être administrée au même moment que l'injection de l'IGAHB, mais le point d'injection doit être différent; les autres injections doivent être administrées d'après les recommandations pour le vaccin en question.

*Exposition à une personne de l'entourage atteinte d'une infection aiguë par le VHB*

Un traitement prophylactique par 0,5 mL d'immunoglobuline anti-hépatite B humaine et par le vaccin contre l'hépatite B est indiqué chez les enfants de 12 mois dont le principal fournisseur

de soins présente une hépatite B aiguë. Chez les autres personnes de l'entourage d'une personne présentant une hépatite B aiguë, un traitement prophylactique n'est pas nécessaire à moins d'exposition évidente au sang de la personne atteinte, comme par l'utilisation de sa brosse à dents ou de son rasoir. Ces expositions doivent être traitées de la même façon que les contacts sexuels. Si la personne atteinte devient porteuse du VHB, toutes les personnes de son entourage doivent recevoir le vaccin contre l'hépatite B.

#### **4.4 Administration**

Lorsque la solution et le contenant le permettent, il faut examiner les solutions administrées par voie parentérale à la recherche de particules ou d'un changement de couleur. Il ne faut pas administrer une solution qui contient des particules ou dont la couleur a changé. Ne pas utiliser après la date de péremption. Les seringues préremplies et les flacons sont à usage unique. Jeter toute portion inutilisée du contenu des flacons dont le bouchon a été perforé dans les déchets biologiques dangereux.

Les injections doivent être faites par voie intramusculaire et il faut prendre soin de tirer le piston de la seringue avant l'injection pour s'assurer que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin. Il est préférable de faire les injections intramusculaires dans la partie antérolatérale du haut de la cuisse ou dans le muscle deltoïde du bras. Les injections ne doivent pas être systématiquement administrées dans la région fessière en raison du risque de lésion du nerf sciatique. Le site d'injection intramusculaire doit être choisi pour chaque patient en fonction du volume de la solution à administrer. Si un grand volume de solution ou plusieurs injections sont administrés dans la région fessière, il faut ABSOLUMENT éviter la région centrale et ne les administrer que dans le quadrant supérieur externe.

HyperHEP B® est présenté dans un flacon ou dans une seringue préremplie composée d'un cylindre, d'un piston, d'une aiguille munie d'un capuchon (protecteur) et d'une gaine de protection de l'aiguille en plastique UltraSafe®. Il faut suivre le mode d'emploi ci-dessous pour utiliser correctement la seringue préremplie et la gaine de protection de l'aiguille UltraSafe®.

*Mode d'emploi de la seringue préremplie pour l'injection :*

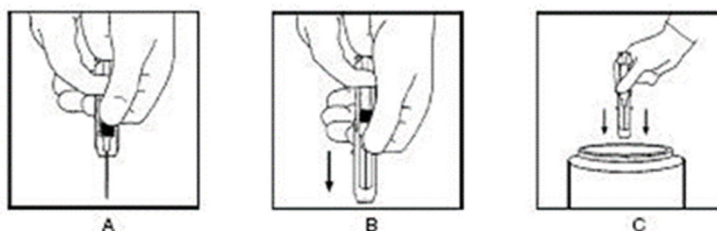
1. Retirer la seringue préremplie de l'emballage en la prenant par le cylindre et non par le piston. La gaine de protection de l'aiguille en plastique UltraSafe® doit demeurer en place jusqu'à ce que l'injection soit terminée, et ne doit être glissée sur l'aiguille qu'au moment de mettre la seringue usagée au rebut.
2. Tourner le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que les filets soient engagés. Ne pas utiliser la seringue préremplie si le piston est déjà engagé.
3. Sans retirer le protecteur en caoutchouc de l'aiguille, pousser le piston de quelques millimètres pour dégager le bouchon du cylindre de la seringue préremplie.
4. Retirer le protecteur de l'aiguille et chasser les bulles d'air. (Ne retirer le protecteur de l'aiguille pour préparer le produit en vue de l'administration qu'immédiatement avant le moment prévu de l'injection.)
5. Introduire l'aiguille dans la peau.
6. Tirer sur le piston pour s'assurer que l'aiguille n'est pas dans une veine ou une artère.



7. Injecter le médicament.

Directives pour la mise au rebut de la seringue préremplie après l'injection :

1. Tenir les mains loin de l'aiguille. D'une main, tenir la seringue par le cylindre et, de l'autre main, faire glisser la gaine de protection UltraSafe® pour recouvrir complètement l'aiguille, soit jusqu'au déclic. S'il n'y a pas de déclic, il est possible que la gaine ne soit pas bien en place (voir schémas A et B). La gaine n'est pas conçue pour être enlevée ni déverrouillée après avoir été glissée sur l'aiguille.
2. Une fois la gaine de protection UltraSafe® en place, jeter la seringue dans un contenant pour objets pointus et tranchants convenable (voir schéma C).



## 5 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 au point d'injection.

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

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Solution injectable; contient de 15 à 18 % de protéines et $\geq 220$ unités internationales (UI) d'anticorps anti-HBs par mL de solution	Glycine

## Description

HyperHEP B® (immunoglobuline anti-hépatite B humaine) est une solution stérile d'immunoglobuline anti-hépatite B humaine pour injection intramusculaire limpide ou légèrement opalescente, incolore, jaunâtre ou brunâtre; elle ne contient aucun agent de conservation et est présentée dans une seringue préremplie à dose unique jetable de 0,5 mL munie d'une aiguille pour les nouveau-nés, dans une seringue préremplie à dose unique jetable de 1 mL munie d'une aiguille, dans un flacon à usage unique de 1 mL et dans un flacon à usage unique de 5 mL.

HyperHEP B® est préparé à partir de pools de plasma humain provenant de donneurs sains par fractionnement de Cohn, par précipitation du caprylate et filtration, par incubation avec caprylate, par chromatographie sur résine échangeuse d'anions, par nanofiltration et par incubation à un pH faible. HyperHEP B® est une solution contenant de 15 à 18 % de protéines dans 0,16 à 0,26 M de glycine et son pH va de 4,1 à 4,8. La solution contient des anticorps anti-HBs équivalant à l'activité des anticorps anti-HBs d'une immunoglobuline anti-hépatite B étalon américaine (Center for Biologics Evaluation and Research, FDA) ou la dépassant. L'immunoglobuline étalon américaine a été comparée à une immunoglobuline anti-hépatite B standard de l'Organisation mondiale de la santé et on a constaté qu'elle contenait 220 unités internationales d'anticorps anti-HBs par millilitre.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter l'encadré sur les mises en garde et les précautions importantes au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.

### Généralités

Comme HyperHEP B® (immunoglobuline anti-hépatite B humaine) est fabriqué à partir de plasma humain, il risque de transmettre aux patients des agents infectieux (p. ex., des virus, l'agent responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [vMCJ] et, en théorie, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJ]) malgré les mesures qui visent à réduire ce risque. HyperHEP B® est obtenu par purification du plasma humain de donneurs sains. Lorsque des patients reçoivent des produits médicaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par la transmission d'agents pathogènes ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce : (1) aux contrôles épidémiologiques effectués dans la population de donneurs et à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical; (2) à la détection des marqueurs d'infection virale dans chacun des échantillons prélevés et des pools de plasma; et (3) aux procédés de fabrication éprouvés permettant d'inactiver ou d'éliminer les agents pathogènes.

Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent signaler à Grifols Canada Ltée (1-866-482-5226) TOUTE infection qui, à l'avis d'un médecin, peut être liée à l'utilisation du produit.

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.

### **Hématologique**

Chez les patients présentant une thrombopénie grave ou un trouble de la coagulation constituant une contre-indication aux injections intramusculaires, HyperHEP B® ne doit être administré que si les avantages prévus l'emportent sur les risques.

### **Réactions d'hypersensibilité**

HyperHEP B® doit être injecté avec prudence aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques généralisées à la suite de l'administration de préparations d'immunoglobulines humaines. Bien que l'administration intramusculaire de préparations d'immunoglobulines entraîne rarement des réactions généralisées, on doit avoir de l'épinéphrine à portée de la main pour contrer les réactions anaphylactiques aiguës.

### **Réactions généralisées**

Injecter par voie intramusculaire seulement. Ne pas administrer HyperHEP B® par voie intraveineuse, en raison du risque des réactions graves (p. ex., dysfonction ou insuffisance rénale, hémolyse, syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel [TRALI]). Ne pas injecter dans un vaisseau sanguin.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'HyperHEP B® chez les femmes enceintes pour documenter le risque lié à l'emploi de ce médicament dans cette population. Aucune étude sur les effets d'HyperHEP B® sur la reproduction animale n'a été menée. On ignore également si HyperHEP B® peut porter atteinte au fœtus ou s'il peut altérer la fertilité. HyperHEP B® ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si HyperHEP B® est excrété dans le lait maternel chez l'humain, s'il peut avoir des conséquences néfastes pour les nourrissons ou quels peuvent être ses effets sur la production de lait. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson doivent être soupesés en regard du besoin clinique de la mère de recevoir HyperHEP B® ainsi que des effets indésirables possibles d'HyperHEP B® ou de la maladie sous-jacente de la mère pour le nourrisson allaité.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants, sauf entre la naissance et l'âge de 12 mois.

#### 7.1.4 Personnes âgées

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

### 8 EFFETS INDÉSIRABLES

#### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Une douleur et une sensibilité au point d'injection, de l'urticaire et un œdème de Quincke peuvent survenir. Après l'administration d'injections courantes d'immunoglobuline à un grand nombre de personnes, des cas isolés d'œdème de Quincke, de syndrome néphrotique et de choc anaphylactique ont été observés.

#### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation d'HyperHEP B<sup>®</sup> (immunoglobuline anti-hépatite B humaine) alors que le produit était fabriqué selon un procédé de traitement par solvant/détergent (HyperHEP B<sup>®</sup> S/D). Comme ces réactions sont rapportées de façon volontaire à partir d'une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'en arriver à une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet entre elles et l'exposition au médicament.

Des réactions anaphylactiques ont déjà été signalées, bien que rarement, à la suite de l'injection de préparations d'immunoglobulines humaines.

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au point d'injection*, fatigue, pyrexie
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique**, hypersensibilité**
Troubles du système nerveux	Céphalées
Troubles gastro-intestinaux	Nausées

\* Ces effets se sont manifestés par de la douleur, de l'inflammation et une hémorragie.

\*\* Ces effets se sont manifestés par des éruptions cutanées, des bouffées vasomotrices, un œdème de Quincke, une urticaire et une dyspnée.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivants	EC/T	Bien que l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine n'ait pas eu d'interaction avec le vaccin contre la rougeole, on ne sait pas si elle pourrait entraver l'action d'autres vaccins à virus vivants.	Les vaccins à virus vivants, autres que celui contre la rougeole, ne doivent pas être administrés moins de 3 mois après l'administration d'HyperHEP B®.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

L'administration concomitante du vaccin contre l'hépatite B et d'HyperHEP B® n'entrave pas la réaction immunitaire, mais le point d'injection doit être différent.

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

HyperHEP B® (immunoglobuline anti-hépatite B humaine) contient des anticorps anti-hépatite B, qui servent d'agents d'immunothérapie passive en neutralisant le virus de l'hépatite B afin de prévenir la maladie.

### 10.2 Pharmacodynamie

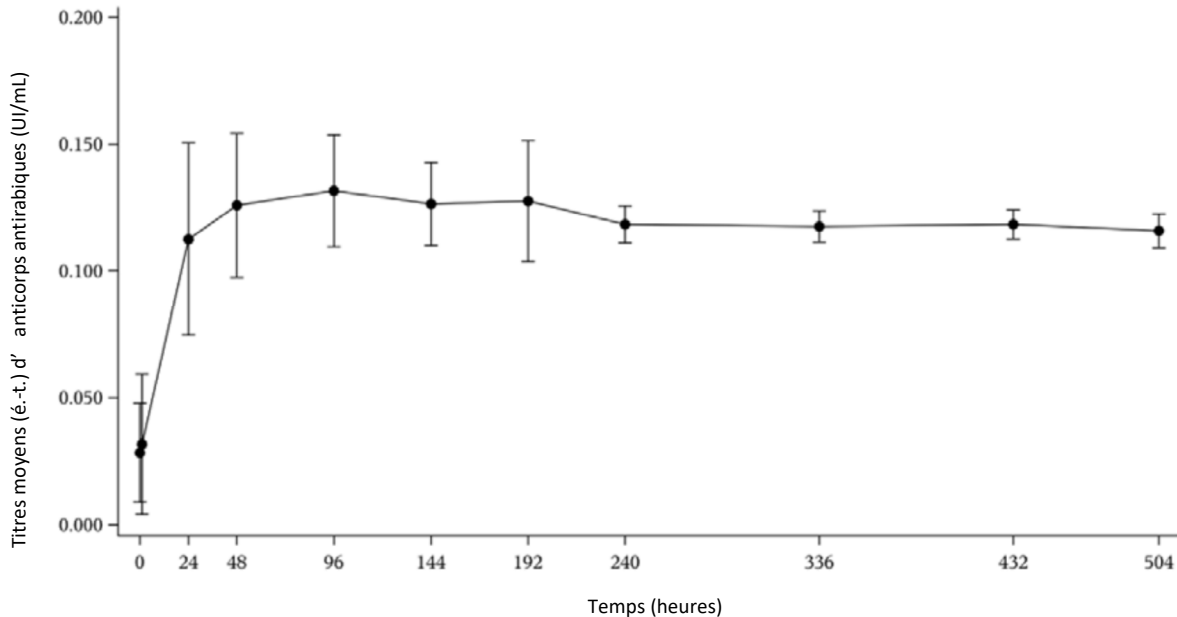
HyperHEP B® sert à l'immunisation passive des personnes exposées au virus de l'hépatite B (VHB), comme en témoigne la baisse de la fréquence des aggravations aiguës de l'hépatite B après son administration.

L'hépatite B est rarement observée chez les personnes qui ont déjà des anticorps anti-HBs et qui sont exposées au VHB. Aucun cas de transmission de l'hépatite B n'a été nettement associé à ce produit.

### 10.3 Pharmacocinétique

Lors d'une étude clinique réalisée chez 12 volontaires sains ayant reçu par voie intramusculaire 20 UI/kg d'HyperRAB® (immunoglobuline antirabique humaine), des anticorps antirabiques neutralisants conférant une protection passive étaient décelables dès le lendemain et le sont restés pendant les 21 jours qu'a duré la période de suivi. Le procédé de fabrication et les contrôles d'HyperRAB® sont les mêmes que ceux utilisés pour HyperHEP B®, à l'exception du fait que le matériau initial (plasma) présente un taux plus élevé d'anticorps antirabiques,

comparativement au taux d'anticorps anti-hépatite B que contient le plasma servant à fabriquer HyperHEP B®. Le graphique ci-dessous rend compte des titres moyens d'anticorps dirigés contre le virus de la rage, exprimés en UI/mL, mesurés pendant la période de suivi de 21 jours et montre bien qu'ils sont demeurés stables pendant tout ce laps de temps.



**Graphique : Courbe des titres moyens (écart-type) d'anticorps antirabiques neutralisants (UI/mL) en fonction du temps après l'injection par voie intramusculaire d'une seule dose de 20 UI/kg d'HyperRAB®**

### Durée de l'effet

L'administration de la dose habituelle recommandée de cette immunoglobuline produit généralement des titres d'anticorps anti-HBs circulants décelables et qui se maintiennent pendant environ deux mois ou plus. Le tableau 5 présente les taux sériques les plus élevés d'anticorps (IgG) chez les sujets observés.

**Tableau 5 – Taux sériques d'anticorps (IgG)**

Jour	% des sujets
3	38,9 %
7	41,7 %
14	11,1 %
21	8,3 %

Les demi-vies moyennes ont été de 17,5 à 25 jours, la plus courte ayant été de 5,9 jours et la plus longue, de 35 jours.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

HyperHEP B® (immunoglobuline anti-hépatite B humaine) doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption. Les seringues préremplies et les flacons sont à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

N'est pas applicable.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre : HyperHEP B®

Dénomination commune : immunoglobuline anti-hépatite B humaine

#### **Caractéristiques du produit :**

HyperHEP B® est une solution stérile d'immunoglobuline anti-hépatite B humaine pour injection intramusculaire; elle est limpide ou légèrement opalescente, incolore, jaunâtre ou brunâtre et ne contient aucun agent de conservation. HyperHEP B® est préparé à partir de pools de plasma humain provenant de donneurs sains (hyperimmunisés par le vaccin contre l'hépatite B) par fractionnement de Cohn, par précipitation du caprylate et filtration, par incubation avec caprylate, par chromatographie sur résine échangeuse d'anions, par nanofiltration et par incubation à un pH faible. HyperHEP B® renferme de 15 à 18 % de protéines dans 0,16 à 0,26 M de glycine et son pH va de 4,1 à 4,8. La solution contient des anticorps anti-hépatite B équivalant à l'activité des anticorps anti-hépatite B d'une immunoglobuline anti-hépatite B étalon américaine (Center for Biologics Evaluation and Research, FDA des États-Unis) ou la dépassant. L'immunoglobuline étalon américaine a été comparée à une immunoglobuline anti-hépatite B standard de l'Organisation mondiale de la santé et on a constaté qu'elle contenait 220 unités internationales d'anticorps anti-HBs par millilitre.

#### **Inactivation virale**

Lorsque des patients reçoivent des produits médicaux biologiques, la possibilité qu'ils contractent des maladies infectieuses causées par la transmission d'agents pathogènes ne peut être totalement écartée. Cela dit, dans le cas des produits fabriqués à partir de plasma humain, le risque qu'une telle transmission se produise est réduit grâce à la surveillance épidémiologique de la population de donneurs, à la sélection de chacun de ces derniers au terme d'un examen médical, aux épreuves auxquelles est soumis chacun des échantillons

prélevés et des pools de plasma, et aux mesures prises pendant le processus de fabrication pour inactiver ou éliminer les agents pathogènes.

Le procédé de fabrication d'HyperHEP B® comporte plusieurs mesures permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus. Les principales sont les suivantes :

- Précipitation du caprylate et filtration en profondeur
- Incubation avec caprylate
- Filtration en profondeur
- Chromatographie sur colonne
- Nanofiltration
- Incubation dans le contenant final à un pH faible

Pour fournir une garantie supplémentaire de l'innocuité du produit final à l'égard des agents pathogènes, la capacité du procédé de fabrication d'HyperHEP B® à inactiver ou à éliminer les virus a été démontrée dans le cadre d'études d'inoculation virale réalisées en laboratoire sur un modèle à échelle réduite du procédé comportant l'utilisation d'une vaste gamme de virus dotés de propriétés physicochimiques variées.

Ensemble, les mesures mentionnées précédemment font en sorte que le produit final est assorti d'une marge d'innocuité considérable en ce qui a trait au risque de transmission de virus infectieux.

La technique chromatographique et celle reposant sur le caprylate ont également été examinées afin de vérifier si elles permettent effectivement de réduire l'infectiosité d'un agent expérimental mis en cause dans des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et qui est considéré comme un modèle pour les agents causant la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Ces études ont confirmé avec un degré raisonnable de certitude qu'une infectiosité légère des agents qui causent la vMCJ et la MCJ, advenant que les matières premières en contiennent, serait éliminée pendant les procédés de fabrication faisant appel à la chromatographie et au caprylate.

## **14 ÉTUDES CLINIQUES**

Bien qu'aucun essai structuré sur l'innocuité et l'efficacité d'HyperHEP B® n'ait été mené, l'efficacité clinique de l'immunoglobuline anti-hépatite B humaine dans un certain nombre de situations cliniques est bien établie. Pour obtenir des renseignements sur l'efficacité et l'innocuité dans diverses indications, consulter la plus récente édition du Guide canadien d'immunisation.

## **15 MICROBIOLOGIE**

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

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

N'est pas applicable



## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### HyperHEP B®

#### Immunoglobuline anti-hépatite B humaine

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- Votre médecin doit discuter avec vous des bienfaits escomptés de ce produit et des risques qu'il comporte avant de vous le prescrire ou de vous l'administrer.
- HyperHEP B® ne doit être injecté que dans les muscles. Il ne doit pas être injecté dans les vaisseaux sanguins.
- HyperHEP B®, comme d'autres produits fabriqués à partir de plasma humain (une partie du sang), peut contenir des virus en d'autres agents qui peuvent causer une infection ou une maladie. Toutefois, les méthodes de fabrication d'HyperHEP B® permettent de détruire ou d'éliminer ces agents lorsqu'ils sont présents. [texte]

#### Pourquoi utilise-t-on HyperHEP B®?

**HyperHEP B®** peut être administré pour prévenir la maladie en cas d'exposition au sang d'une personne porteuse de l'hépatite B ou de contact sexuel avec une telle personne. Il peut aussi être administré pour prévenir la maladie chez les nouveau-nés dont la mère est atteinte d'hépatite B.

#### Comment HyperHEP B® agit-il?

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

#### Quels sont les ingrédients d'HyperHEP B®?

Ingrédient médicinal : immunoglobuline anti-hépatite B humaine

Ingrédient non médicinal : glycine

**HyperHEP B® se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

**HyperHEP B®** est présenté dans une seringue ou un flacon à usage unique contenant au moins 220 UI/mL.

- Seringue préremplie de 0,5 mL (pour les nouveau-nés)
- Seringue préremplie de 1 mL
- Flacon de 1 mL
- Flacon de 5 mL

**N'utilisez pas HyperHEP B® dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant;
- si vous souffrez d'un trouble hémorragique qui rend les injections dans un muscle dangereuses.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir HyperHEP B®, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez;
- si vous avez reçu un diagnostic de thrombopénie ou d'un autre trouble de la coagulation;
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique à l'immunoglobuline ou à l'un des ingrédients du médicament.

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

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec HyperHEP B® :**

Certains types de vaccins.

Toutefois, il n'y a pas d'interaction entre **HyperHEP B®** et les vaccins contre la rougeole et contre l'hépatite B. Si vous devez recevoir un vaccin quelconque 3 mois ou moins après le traitement par **HyperHEP B®**, informez-en votre professionnel de la santé.

**Comment HyperHEP B® s'administre-t-il?**

Une injection intramusculaire (IM) est une injection donnée dans un muscle, en général dans la cuisse ou le haut du bras. L'injection est donnée par un médecin, une infirmière ou un autre fournisseur de soins ayant reçu la formation appropriée.

**Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera la dose d'**HyperHEP B®** qui vous convient et à quel moment vous devez recevoir les injections.

**Surdose :**

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

**Dose omise :**

Il est important que vous receviez **HyperHEP B®** conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Si votre médecin vous dit que vous devez recevoir plus d'un traitement, vous devez le consulter si vous manquez un traitement prévu.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HyperHEP B®?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **HyperHEP B®**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Vous pourriez éprouver une douleur au point d'injection. Si la douleur est forte, dites-le à votre médecin.

Adressez-vous à votre professionnel de la santé si vous présentez une éruption cutanée ou une urticaire (enflure, rougeur, démangeaisons intenses et sensation de brûlure), ou en cas d'enflure des lèvres ou d'autres parties de la bouche ou de la gorge, des paupières, des organes génitaux, des mains ou des pieds.

Des réactions allergiques ont dans de rares cas été signalées après l'injection d'une immunoglobuline humaine. Informez sans tarder votre médecin si vous présentez un des effets secondaires suivants, qui pourraient être des symptômes de réaction allergique : respiration sifflante ou difficulté à respirer, oppression thoracique, crampes abdominales graves, vomissements graves ou diarrhée grave.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

### Conservation :

**HyperHEP B®** doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C. Il ne faut pas le congeler ni l'utiliser après la date de péremption.

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

### Pour en savoir plus sur HyperHEP B® :

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

Le présent feuillet a été rédigé par Grifols Therapeutics LLC.

Dernière révision :