

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

HepaGam B^{MD}

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable

Liquide >312 UI/mL

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

Agent d'immunisation passive

Sérums Immunisants et Immunoglobulines

ATC code: J06BB04

KI BioPharma LLC
3 Germay Dr, Unit 4 #1302
Wilmington, Delaware 19804
United States

Distributeur (au Canada) :
Accuristix
100 Vaughan Valley Blvd.
Vaughan, Ontario L4H 3C5

Date d'approbation initiale :
19 janvier 2007

Date de révision :
9 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 288742

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	02/2024
2 CONTRE-INDICATIONS	02/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	02/2024
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	01/2025
7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	02/2024
8 EFFETS INDÉSIRABLES	02/2024
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.1 Mode d'action	02/2024
14 ESSAIS CLINIQUES, 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	02/2024
14 ESSAIS CLINIQUES, 14.2 Résultats de l'étude	02/2024

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	11

5	SURDOSAGE	11
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
	7.1 Populations particulières.....	15
	7.1.1 Femmes enceintes.....	15
	7.1.2 Allaitement.....	15
	7.1.3 Enfants.....	15
	7.1.4 Personnes âgées	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	16
	8.1 Aperçu des effets indésirables	16
	8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
	8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	18
	8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	18
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
	9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	20
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
	9.4 Interactions médicament-médicament.....	20
	9.5 Interactions médicament-aliment.....	21
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	21
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
	10.1 Mode d'action	21
	10.2 Pharmacodynamie	22
	10.3 Pharmacocinétique	22
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	26

14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	26
14.2	Résultats de l'étude.....	29
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	32
15	MICROBIOLOGIE	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

HepaGam B (Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B) est indiqué pour :

Prophylaxie post-exposition

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

Exposition aiguë à du sang contenant l'antigène HBs

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

Exposition en phase périnatale de nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs

Nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs avec ou sans l'antigène e de l'hépatite B (AgHBe).

Rapports sexuels avec une personne porteuse de l'antigène HBs

Partenaires sexuels de personnes porteuses de l'antigène HBs.

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

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

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

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

HepaGam B est indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, chez les adultes atteints de l'hépatite B ou chez qui la réplication du virus de l'hépatite B est faible ou nulle. HepaGam B doit être administré par voie intraveineuse pour cette indication. Pour de plus amples renseignements à ce sujet, consulter la **PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, 14 ESSAIS CLINIQUES**.

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : HepaGam B a été jugé sécuritaire et efficace chez des sujets en pédiatrie (nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs). Le taux de protection contre le développement de l'hépatite B chez ces enfants a atteint 98%. Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été observé.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Les études cliniques sur HepaGam B ne comptaient pas assez de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si leur réponse est différente de celle des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

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

HepaGam B est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants de sa préparation, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

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

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

HepaGam B est préparé à partir d'un pool de plasma humain susceptible de contenir les agents causaux de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le risque que ces produits transmettent un agent infectieux a été réduit en dépistant les plasmas des donneurs pour leur exposition préalable à certains virus, en vérifiant la présence de certaines infections virales, et en inactivant ou en éliminant certains virus durant la fabrication du produit. Malgré ces précautions, les produits tels que celui-ci peuvent transmettre des maladies. Il se peut aussi qu'ils contiennent des agents infectieux encore inconnus.

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

Le médecin doit aviser le patient que ce produit comporte des risques et des bienfaits avant de lui administrer ou prescrire (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Prophylaxie post-exposition

HepaGam B est administré par voie intramusculaire conformément aux directives ci-dessous dans la prophylaxie post-exposition comme indique dans la Section 4.2 Dose recommandée et modification posologique .

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

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

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

Pour la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique chez des patients adultes atteints d'hépatite B, HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, doit être administré par voie intraveineuse pour atteindre des taux sériques d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL comme indiqué ~~ci-dessous~~ dans la Section 4.2 Dose recommandée et modification posologique.

Ces recommandations en matière de dosage s'appuient sur un examen systématique des rapports d'essais cliniques et sur une méta-analyse (voir **PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, 14 ESSAIS CLINIQUES**). Il a été constaté que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B est plus efficace lorsqu'elle est administrée à fortes doses (pour atteindre des taux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL) pendant de longues périodes (plus de six mois). La posologie recommandée ci-dessous est conçue pour obtenir des niveaux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prophylaxie post-exposition

Exposition aigüe à du sang contenant l'antigène HBs

Le Tableau 1 ci-dessous présente un résumé des paramètres de la prophylaxie par HepaGam B par suite d'une lésion percutanée (piqûre d'aiguille, morsure, coupure) ou d'une exposition des membranes oculaires ou des muqueuses à du sang en fonction de la source de l'exposition et de l'état de vaccination de la personne. Pour que le traitement soit plus efficace, la prophylaxie passive par HepaGam B doit être administrée dès que possible après l'exposition du fait que sa valeur après sept jours suivant l'exposition est incertaine.

Injectez 0,06 mL/kg de poids corporel par voie intramusculaire le plus tôt possible après une exposition et dans les 24 heures si possible. Consultez la notice d'accompagnement du vaccin anti-hépatique B pour connaître la posologie du vaccin.

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

Tableau 1 – Recommandations relatives à la prophylaxie de l'hépatite B par suite d'une lésion percutanée ou d'une exposition des muqueuses

Source	Personne exposée	
	Non vaccinée	Vaccinée

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

^a Dose d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B de 0,06 mL/kg (intramusculaire).

^b Consultez les recommandations du fabricant concernant la posologie.

^c Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 mUI/mL par dosage radioimmunologique, négatif par dosage immunoenzymatique.

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

Prophylaxie de nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs avec ou sans l'antigène HBe

Le Tableau 2 illustre le calendrier recommandé relatif à la prophylaxie anti-hépatique B de nouveau-nés dont la mère est reconnue porteuse de l'antigène HBs ou n'a pas fait l'objet de tests de dépistage. Les nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs doivent recevoir 0,5 mL de HepaGam B après leur stabilisation physiologique, de préférence dans les douze heures suivant la naissance. La vaccination contre l'hépatite B doit être entreprise simultanément (à moins d'être contre-indiquée). La première dose de vaccin doit être donnée simultanément à HepaGam B, à un site différent toutefois. Les doses subséquentes de vaccin doivent être administrées conformément aux recommandations du fabricant. Les femmes admises pour un accouchement n'ayant pas fait l'objet de tests de dépistage de l'antigène HBs en période prénatale doivent subir ce test. Pendant l'attente des résultats, le nouveau-né doit recevoir un vaccin anti-hépatique B dans les douze heures suivant la naissance (voir la posologie recommandée par le fabricant). S'il s'avère que la mère est porteuse de l'antigène HBs, le nouveau-né doit recevoir 0,5 mL de HepaGam B dès que possible et dans les sept jours suivant la naissance; cela dit, l'efficacité de HepaGam B administré chez le nouveau-né de plus de 48 heures est inconnue. Les tests de dépistage de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs sont recommandés entre l'âge de douze et quinze mois. Si l'antigène HBs n'est pas décelé, mais que des anticorps anti-HBs sont observés, le nourrisson a été protégé.

Tableau 2 – Calendrier recommandé relatif à l’immunoprophylaxie anti-hépatique B visant à prévenir la transmission du virus de l’hépatite B en période périnatale

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

^a Voir la posologie recommandée par le fabricant

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

^c Recommandation de l’Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Rapports sexuels avec une personne porteuse de l’antigène HBs

Toute personne à risque dont le partenaire sexuel a une infection aiguë à l’hépatite B doit recevoir une dose unique de HepaGam B (0,06 mL/kg) et une série de vaccins anti- hépatique B (si le vaccin n’est pas contre-indiqué) dans les quatorze jours suivant le dernier rapport sexuel ou si les rapports sexuels avec la personne infectée se poursuivront.

L’administration du vaccin et de HepaGam B peut contribuer à l’efficacité du traitement post-exposition. Le vaccin confère l’avantage complémentaire d’offrir une protection prolongée.

Exposition dans un milieu où vit une personne ayant une infection aiguë au virus de l’hépatite B

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

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

Chaque dose de HepaGam B doit être administrée par voie intraveineuse à raison de 35 mL (10 920 UI d’anticorps anti-HBs). La première dose doit être administrée parallèlement à la transplantation

hépatique (phase anhépatique) et suivie de doses ultérieures comme recommandé au Tableau 3. Les niveaux d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés après la première semaine de traitement afin de permettre un ajustement initial de la posologie.

Tableau 3 – Schéma posologique de HepaGam B

Phase anhépatique ^a	Première semaine après l'intervention ^a	Mois 1, 2 et 3 après l'intervention	4e mois et suivants
Dose initiale	Quotidiennement du jour 1 au jour 7	Aux quinzaines à compter du jour 14 Toutes les deux semaines	Une fois par mois

^a Les niveaux d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés après la première semaine de traitement afin de permettre un ajustement initial de la posologie.

Des ajustements de la dose de HepaGam B peuvent être nécessaires chez les patients qui n'atteignent pas des taux d'anticorps anti-HBs de 500 mUI/mL au cours de la première semaine qui suit la transplantation hépatique. Les patients qui subissent des pertes sanguines lors d'une intervention ou qui sont soumis à un drainage de liquide abdominal (>500 mL) ou à une plasmaphérèse sont particulièrement susceptibles de perdre d'importantes quantités d'anticorps anti-HBs circulants. Il est recommandé d'ajuster la dose comme suit:

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

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

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

4.4 Administration

Prophylaxie post-exposition (Administration Intramusculaire)

HepaGam B doit être préparé en vue de son administration par voie intramusculaire dans des conditions d'asepsie. NE PAS REMUER LE FLACON; ÉVITER DE FAIRE MOUSSER. Avant leur administration, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules ou de signes de décoloration. HepaGam B doit être administré par voie intramusculaire dans les douze heures suivant la naissance d'un nouveau-né ou dans les 48 heures suivant l'exposition au virus chez un adulte.

Injectez le produit dans le deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse d'un enfant né à terme. S'il est administré conjointement avec un vaccin anti-hépatique B, HepaGam B doit être injecté à un

site différent pour prévenir la neutralisation du vaccin.

Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique (Administration Intraveineuse)

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

- HepaGam B doit être administré par un tube de perfusion distinct i.v. à l'aide d'un ensemble d'administration intraveineux comportant un filtre intégré au tube et une pompe à perfusion à débit constant.
- Si vous préférez diluer HepaGam B avant l'administration intraveineuse, utilisez une dilution saline normale comme diluant.
- N'utilisez pas de solution aqueuse de dextrose (5%) (D5W).
- Le débit d'administration doit être réglé à 2 mL par minute.
- Le débit de perfusion doit être réduit à 1 mL par minute ou à un niveau moindre si le patient éprouve une gêne ou si la vitesse de perfusion pose problème.

4.5 Dose oubliée

Prophylaxie post-exposition (Administration Intramusculaire) et Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique (Administration Intraveineuse)

En cas d'omission d'une dose prévue, administrer HepaGam B dès que possible. La posologie ultérieure de HepaGam B devra être établie par le médecin traitant en fonction du schéma posologique du produit (voir **4.2 Dose recommandée et modification posologique**).

5 SURDOSAGE

Les conséquences d'une surdose de HepaGam B sont inconnues.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, se présente sous forme une solution stérile d'une fraction gammaglobuline purifiée (à 5% ou 50 mg/mL) contenant des anticorps dirigés contre l'antigène de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs).

Tableau 4 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse, intramusculaire	Solution/ Liquide >312 UI/mL/	Maltose, polysorbate 80, peut contenir des traces de tri-n-butyl-phosphate et de Triton X-100 ^{MD}

	Ne contient pas d'agent de conservation et est stabilisé avec du maltose à raison de 10% et de polysorbate 80 à raison de 0,03% (en poids).	
--	---	--

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

Un carton contenant une dose unique de 1 mL (>312 UI/mL) dans un flacon en verre muni d'un bouchon et un feuillet d'information.

Un carton contenant une dose unique de 5 mL (>312 UI/mL) dans un flacon en verre muni d'un bouchon et un feuillet d'information.

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 « **ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** ».

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents causatifs de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

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

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

Si les patients manifestent des événements indésirables associés au traitement en raison de la formation de complexes immuns entre l'immunoglobuline anti-hépatique B et l'antigène de surface de

l'hépatite B circulant, ajuster la posologie. Les symptômes liés aux complexes immuns doivent être traités par les antihistaminiques ou les analgésiques et la vitesse de perfusion de HepaGam B ralentie (voir Administration).

HepaGam B est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits dérivés de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux par exemple des virus, et en théorie, l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le risque que ces produits transmettent un agent infectieux a été atténué grâce à des tests de dépistage d'une exposition à certains virus effectués sur le plasma des donneurs, au dépistage de certaines infections virales et à l'inactivation ou l'élimination de certains virus durant la fabrication du produit. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus PlanovaMD 20 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe lipidique en fonction de leur taille, ainsi qu'une étape de traitement au solvant-détergent (utilisant le tri-n-butyl phosphate et le Triton X-100^{MD}) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique en détruisant de manière irréversible l'enveloppe lipidique. Ces deux procédés visent à accroître l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission virale de plusieurs virus, parmi lesquels figurent le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Il se peut aussi qu'ils contiennent des agents infectieux encore inconnus. Les personnes recevant une perfusion de produits de sang ou de dérivés du plasma humain peuvent manifester des signes ou des symptômes d'infections virales. Toute infection pouvant avoir été transmise par ce produit doit être signalée par le médecin ou un autre fournisseur de soins de santé à la société KI BioPharma LLC au 1-866-916-0077.

Cardiovasculaire

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

De rares accidents thrombotiques ont été signalés en ce qui concerne l'administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines (Ig i.v.). On inclut parmi les individus à risque ceux qui ont des antécédents d'athérosclérose ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, un âge avancé, une insuffisance du débit cardiaque, des troubles d'hypercoagulabilité, des périodes d'immobilité prolongées ou une hyperviscosité sanguine diagnostiquée ou soupçonnée. Quoique le risque d'effet indésirable thrombotique susceptible de survenir à la suite de l'administration de HepaGam B soit très faible, il faut faire preuve de vigilance chez les patients ayant une hyperviscosité, y compris ceux ayant des cryoglobulines ou une chylomicronémie à jeun, un taux triacylglycérols (triglycérides) considérablement élevés ou des gammopathies monoclonales (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**). Administrer HepaGam B à la vitesse de perfusion la plus faible possible aux patients à risque de manifester un accident thrombotique.

Hématologique

Les préparations d'Ig i.v. peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins susceptibles d'agir comme des hémolysines et d'induire le recouvrement *in vivo* des globules rouges par des immunoglobulines, ce qui risque d'entraîner un résultat positif au test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se produire après un traitement par Ig i.v. en raison d'une séquestration accrue des globules rouges. Il faut surveiller les patients qui reçoivent un traitement par Ig i.v. afin de détecter d'éventuels signes et symptômes cliniques d'hémolyse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**).

Neurologique

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été signalés après l'administration d'Ig i.v. Ce syndrome se manifeste habituellement dans un délai de quelques heures à 2 jours suivant le traitement. Les examens du liquide céphalorachidien révèlent fréquemment une pléocytose allant jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, principalement des granulocytes, et une concentration élevée de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dL. Le syndrome de méningite aseptique apparaît plus fréquemment après l'administration de fortes doses d'Ig i.v. (2 g/kg de poids corporel). Les patients qui présentent de tels signes et symptômes devraient être soumis à un examen neurologique approfondi, y compris un examen du liquide céphalorachidien, afin d'exclure d'autres causes de méningite. L'arrêt du traitement par Ig i.v. s'est traduit par une rémission sans séquelles du syndrome de méningite aseptique en l'espace de quelques jours.

Rénal

On a signalé que des immunoglobulines (humaines) administrées par voie intraveineuse ont causé une dysfonction rénale chez des patients prédisposés à une néphropathie aiguë ou souffrant d'insuffisance rénale. Chez de tels patients, il est conseillé d'administrer les immunoglobulines (humaines) par voie intraveineuse à des concentrations et vitesses de perfusion minimales. Quoique des cas de dysfonction rénale aient été signalés par suite de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines (humaines) variées, la grande majorité de ces signalements faisaient intervenir des produits contenant un stabilisant de sucrose.

HepaGam B ne contient pas de stabilisant de sucrose. Il est toutefois recommandé d'évaluer la fonction rénale du patient avant de lui administrer HepaGam B et à intervalles appropriés par la suite, surtout s'il risque de présenter une néphropathie aiguë. Si une dysfonction rénale se manifeste, évaluer la pertinence, par un examen clinique, de ralentir la vitesse de perfusion de HepaGam B ou d'abandonner le traitement.

Respiratoire

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique aigu (syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel [TRALI, pour *Transfusion-Related Acute Lung Injury*]) ont été signalés chez des patients ayant reçu des Ig i.v. Le TRALI se caractérise par un hypoxémie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, de la fièvre et une hypotension. Les symptômes se manifestent habituellement pendant la transfusion ou dans les 6 heures suivantes, souvent dans l'heure ou les 2 heures qui suivent. Par conséquent, il faut surveiller les patients qui reçoivent des Ig i.v. afin de déceler toute réaction pulmonaire indésirable et cesser la perfusion le cas échéant. Le TRALI est une affection potentiellement mortelle qui exige une prise en charge immédiate à l'unité de soins intensifs.

Sensibilité/résistance

Bien qu'une seule réaction allergique légère ait été signalée après l'administration d'HepaGam B durant les études cliniques (voir **8.1 Aperçu des effets indésirables**), de l'épinéphrine et de la diphenhydramine doivent être mises à la disposition en cas de réaction allergique.

HepaGam B renferme une quantité infime d'IgA (<40 µg/mL). Les patients ayant des anticorps connus à l'IgA peuvent présenter un risque accru d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques graves. HepaGam B est contre-indiqué chez les patients avec une déficience en IgA et des anticorps à l'IgA ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Surveillance et tests de laboratoire

Le niveau d'anticorps anti-HBs sériques des patients avec transplantation hépatique doit être surveillé régulièrement.

Évaluation et surveillance des facteurs de risque thrombotiques

En fonction du risque accru de thrombose susceptible de survenir, il faudra penser mesurer la viscosité du sang au préalable chez les patients à risque d'une hyperviscosité, y compris ceux ayant des cryoglobulines ou une chylomicronémie à jeun, un taux de triglycérides nettement élevé ou des gammopathies monoclonales.

Test de glycémie

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si HepaGam B est sécrété dans le lait maternel. Néanmoins, comme de nombreux médicaments le sont, la prudence est de mise lors de l'administration de HepaGam B à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : HepaGam B a été jugé sécuritaire et efficace dans la prévention de la transmission verticale du virus de l'hépatite B. Le taux de protection contre le développement de l'hépatite B chez ces enfants dont la mère est porteuse de l'antigène HBs a atteint 98 %. Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été observé au cours de l'essai.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Les études cliniques sur HepaGam B ne comptaient pas assez de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si leur réponse est différente de celle des sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions indésirables à un médicament les plus prévisibles consécutives à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines telles que HepaGam B sont les frissons, la fièvre, les céphalées, les vomissements, les réactions allergiques, la nausée, l'arthralgie et les douleurs modérées dans le bas du dos.

Bien que très rarement associées à l'emploi de HepaGam B, des réactions anaphylactiques ont été recensées après l'administration intraveineuse d'autres préparations d'immunoglobulines (humaines) (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Prophylaxie post-exposition

Dans le cadre de l'essai clinique HB-004, 253 nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs ont reçu une dose unique de HepaGam B et de vaccin contre l'hépatite B par voie intramusculaire dans les douze heures suivant la naissance. Au total, 531 effets indésirables ont été signalés chez 159 nouveau-nés (63%). La diarrhée (57 réactions) et la pyrexie (52 réactions) figurent parmi les effets indésirables les plus souvent signalés. La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère. Un seul effet indésirable, soit l'induration des cuisses droite et gauche, a été attribué possiblement au traitement. Au total, 43 effets indésirables graves ont été saisis sur les comptes-rendus d'observation de 38 nouveau-nés au cours de l'étude. Aucun d'entre eux n'était relié à l'administration de HepaGam B.

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

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

Un cas d'hypotension a été rapporté comme réaction indésirable dans le cadre de l'essai HB-005 mené chez 27 greffés hépatiques ayant reçu des perfusions intraveineuses de HepaGam B. À l'issue d'études menées chez des sujets volontaires en bonne santé, une seule réaction indésirable (nausées) a été signalée chez les 70 sujets adultes ayant reçu une injection intramusculaire de HepaGam B.

Quatre patients greffés non porteurs de l'antigène HBs qui avaient préalablement participé à l'essai HB-005 ont reçu un total de 47 perfusions de HepaGam B au cours d'une étude de prolongation menée en mode ouvert (HB-006). En tout, 17 effets indésirables ont été signalés durant cette étude, mais aucun d'entre eux n'a été lié au médicament à l'étude.

Au total, 212 effets indésirables ont été signalés dans le cadre de l'essai HB-009 mené chez 11 greffés hépatiques ayant reçu un total de 194 perfusions de HepaGam B. Seules cinq de ces manifestations, soit une hypertension, une dyspnée, une pyrexie, une réaction liée à la perfusion et une hausse de la fréquence respiratoire, ont été considérées comme étant liées au médicament à l'étude. Ces

manifestations, toutes survenues chez un même participant, ont été jugées d'intensité légère et compatibles avec un débit de perfusion plus rapide qu'à l'habitude. En tout, 25 effets indésirables graves ont été signalés par six participants. Aucun de ces cas n'a été considéré comme étant lié au médicament à l'étude.

Études chez des sujets volontaires en bonne santé

Soixante-dix hommes et femmes volontaires en bonne santé ont reçu une dose unique de HepaGam B ou d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B par voie intramusculaire à l'occasion d'essais cliniques. Dix-sept sujets ont signalé 30 effets indésirables après l'administration de HepaGam B. Les effets indésirables les plus souvent signalés l'ont été par quatre sujets (6%) qui ont éprouvé des céphalées, sept autres (10%), les symptômes du rhume ou de la grippe et deux autres (3%), des étourdissements ou évanouissements. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère. Un effet indésirable, soit un épisode de nausée, a été jugé lié au médicament. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Un nombre similaire de sujets du groupe de comparaison a signalé des effets indésirables.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Transplantation hépatique en cas d'hépatite B

Une hypotension rapportée comme réaction indésirable au médicament est survenue après l'administration de 578 (< 1 %) perfusions de HepaGam B chez 27 sujets dans le cadre d'un essai de phase III qui visait à évaluer l'emploi de HepaGam B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. Cette étude a été menée avec le schéma posologique recommandée mentionné au Tableau 3 (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La réaction d'hypotension a été recensée durant la première semaine suivant la transplantation, a cédé le même jour et ne s'est pas reproduite lors des perfusions subséquentes de HepaGam B.

Au total, 212 effets indésirables ont été signalés dans le cadre de l'essai HB-009 mené chez 11 greffés hépatiques ayant reçu un total de 194 perfusions de HepaGam B. Cinq de ces manifestations, soit une hypertension, une dyspnée, une pyrexie, une réaction liée à la perfusion et une hausse de la fréquence respiratoire, ont été considérées comme étant liées au médicament à l'étude. Ces manifestations sont toutes survenues chez un même participant.

Études chez des sujets volontaires en bonne santé

Soixante-dix hommes et femmes volontaires en bonne santé ont reçu une dose unique de HepaGam B ou d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B par voie intramusculaire à l'occasion d'essais cliniques. Un effet indésirable, soit un épisode de nausée, a été jugé lié au médicament.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Voir 8.1 Aperçu des effets indésirables, Prophylaxie post-exposition

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après l'approbation de l'utilisation de HepaGam B. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'offrir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation causale à l'exposition au médicament.

Voici ci-dessous la classification des systèmes d'organes pour les effets indésirables signalés :

Tableau 6 – Effets indésirables signalés après l'approbation de l'utilisation de HepaGam B

Affections cardiaques	Tachycardie sinusale
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale
	Nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie
	Douleur thoracique
	Frissons
	Sensation de froid
	Sensation de chaud
	Syndrome pseudogrippal
	Malaise
	Douleur
	Fièvre
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde
	Choc anaphylactique
	Hypersensibilité
Investigations	Lipase augmentée
	Transaminases augmentées

Affections musculosquelettiques et générales	Dorsalgie
	Douleur inguinale
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse
	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sueur froide
	Éruption érythémateuse
Affections vasculaires	Bouffée congestive

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Vaccins à virus vivant atténué : l'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué pour une période de trois mois ou plus (voir **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée d'environ trois mois après l'administration de HepaGam B (immunoglobuline [humaine] anti-hépatique B injectable). Les personnes ayant reçu HepaGam B moins de 14 jours après l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué doivent être revaccinées trois mois après le traitement à l'immunoglobuline, à moins que les résultats de tests sérologiques ne révèlent la présence d'anticorps.

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

Les anticorps présents dans HepaGam B peuvent interférer avec certains tests sérologiques (voir **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**).

9.3 Aperçu des interactions médicamenteuses-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 7 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivant atténué (p. ex. rougeole, rubéole, oreillons et varicelle)	T	L'immunoglobuline peut entraver l'efficacité du vaccin	Si l'administration de l'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B survient moins de 14 jours après l'administration du vaccin vivant, il faut envisager de vacciner le patient de nouveau.

Légende : T = théorique

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

Le maltose contenu dans HepaGam B peut fausser les relevés de certains types de glucomètres, notamment ceux reposant sur la méthode du GDH-PQQ (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Test de glycémie**). Même si HepaGam B est administré par voie intraveineuse, compte tenu de la possibilité de produire un relevé de glycémie faussement élevé, seuls les tests spécifiques au glucose devraient être utilisés pour mesurer ou surveiller la glycémie chez les patients recevant par voie parentérale des produits contenant du maltose, y compris HepaGam B).

Les renseignements sur les systèmes de mesure de glycémie, y compris les bandelettes tests, doivent être attentivement examinés pour savoir si le système convient quand on utilise des produits parentéraux contenant du maltose. En cas de doute, communiquer avec le fabricant pour vérifier que le système convient avec l'usage des produits parentéraux contenant du maltose.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Prophylaxie post-exposition

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

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

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

Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline anti-hépatique B protège le foie greffé contre une réinfection par le virus de l'hépatite B n'a pas encore été élucidé. Une des hypothèses suggère que les immunoglobulines anti-hépatiques B protègent les hépatocytes naïfs contre le relargage du virus de

l'hépatite B en provenance des zones extrahépatiques en bloquant les récepteurs putatifs du VHB (25). Il se peut aussi que l'immunoglobuline neutralise les virions en circulation au moyen d'une immunoprécipitation et de la formation d'un complexe immun ou qu'elle provoque une réaction de cytotoxicité dépendante des anticorps conduisant à la lyse des cellules cibles. De plus, il a été montré que l'immunoglobuline peut se lier aux hépatocytes et interagir avec l'antigène de surface de l'hépatite B à l'intérieur des cellules.

Quel que soit le mécanisme, il y a des preuves de réaction liée à la dose dans le traitement par les immunoglobulines anti-hépatique B.

10.2 Pharmacodynamie

Les produits d'immunoglobuline anti-hépatique B procurent une immunisation passive contre le virus de l'hépatite B, diminuent de façon significative la récurrence de l'hépatite B et augmentent les chances de survie du patient et du greffon par suite d'une transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B.

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

Il a été constaté que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B est plus efficace lorsqu'elle est administrée à fortes doses (pour atteindre des taux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL) pendant de longues périodes (plus de six mois) (5). Une méta-analyse des données des études a montré que les patients traités pendant longtemps par de fortes doses d'immunoglobuline anti-hépatique B affichent un taux de récurrence de l'hépatite B de 15,2%, comparativement à un taux de récurrence de 40,4% chez les sujets traités pendant longtemps par de faibles doses d'immunoglobuline anti-hépatique B.

L'immunoprophylaxie à court terme par l'immunoglobuline anti-hépatique B peut retarder la récurrence de l'hépatite B, mais le taux global de réinfection est identique à celui des patients non traités. Par conséquent, il importe que le traitement se poursuive sur une longue période de temps.

L'absence de répllication virale (absence de l'antigène e de l'hépatite B et/ou d'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum) au moment de la transplantation hépatique est associée à un accroissement de l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatique B (voir **PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, Tableau 16**). En conclusion, HepaGam B est recommandé chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas de répllication virale au moment de la transplantation hépatique.

Essais sur les animaux

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

10.3 Pharmacocinétique

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée pharmacocinétique disponible sur l'administration de HepaGam B par voie intraveineuse chez des patients ayant subi une transplantation hépatique. La capacité du schéma posologique présenté (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 3**) de

maintenir les taux d'anticorps anti- HBs a été examinée à l'occasion d'une analyse provisoire portant sur 24 patients atteints d'hépatite B ayant reçu une transplantation hépatique dans un essai clinique. Les niveaux d'anticorps anti-HBs prélevés avant et après chaque dose ont indiqué que le taux souhaité (500 mUI/mL) a été atteint après quelques premières doses de HepaGam B et que celui-ci s'est maintenu pendant l'année qui a suivi l'intervention chez vingt-deux des vingt-quatre patients. Comme indiqué ci-dessus dans la partie Considérations relatives à la posologie, ces taux étaient associés à l'efficacité du traitement.

Le profil pharmacocinétique de HepaGam B après une injection intramusculaire de 0,06 mL/kg est résumé au Tableau 8.

Tableau 8 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de HepaGam B chez des volontaires en bonne santé après une injection intramusculaire de 0,06 mL/kg

	C_{max}	t_½ (h)	ASC₀₋₄	Vd
Moyenne de la dose unique	211,6 mUI/mL	24,5 jours	8 253,9 mUI*jour/mL	7,0 ±1,5 Litre

Absorption

Un essai pharmacocinétique de HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, administré par voie intramusculaire à 30 hommes et femmes volontaires en bonne santé a révélé des paramètres pharmacocinétiques similaires à ceux décrits dans la littérature. Le volume distribué était de 7,0 L (plus ou moins 1,5 L). La concentration maximale de HepaGam B a été de 215,6 mUI/mL, taux atteint 5,4 jours (plus ou moins 2,4 jours) après l'administration. La concentration maximale d'anticorps anti-HBs obtenue par HepaGam B était conforme à celle de l'immunoglobuline anti-hépatique B offerte sur le marché lorsque comparée dans le même essai pharmacocinétique. Le délai d'action de HepaGam B est immédiat et celui pour atteindre l'état stationnaire entre les espaces intravasculaires et extravasculaires est d'environ cinq jours.

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Élimination

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

Durée de l'effet

L'administration d'immunoglobulines peut altérer l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué pendant une période de trois mois ou plus (voir 9.1 Interactions Médicamenteuses Graves).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur (2 à 8°C). Ne pas congeler. Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

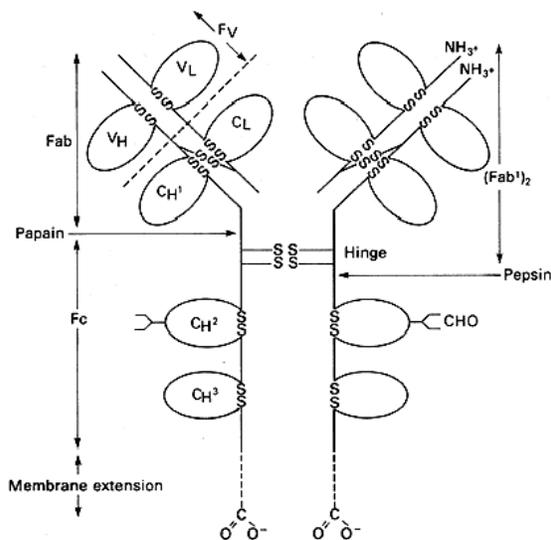
Substance pharmaceutique

Nom propre : Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B

Nom chimique : Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B

Formule moléculaire et masse moléculaire : Glycoprotéine d'environ 160 000 Da

Formule de structure : Gammaglobuline (IgG)



Structure of an IgG molecules. Each chain is made up of a series of homology units of approximately 110 amino acids. The sites of proteolytic cleavage usually lie between the homology units. Membrane forms possess a hydrophobic C-terminal extension, but are otherwise identical in sequence to the secretory forms.

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

Caractéristiques du produit :

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

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

Inactivation virale

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

Pour accroître encore plus l'innocuité du produit et réduire le risque de transmission virale, le processus de fabrication de HepaGam B fait intervenir deux étapes d'inactivation et d'élimination des virus. Le traitement solvant-détergent au tri-n-butyl-phosphate et au Triton X-100® inactive efficacement les virus à enveloppe connus comme celui de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine (VIH) en détruisant de manière irréversible l'enveloppe lipidique. Un filtre à virus Planova® 20 nm élimine les virus à enveloppe lipidique et les virus non enveloppés en fonction de leur taille (4, 5). Ces deux étapes visent à accroître l'innocuité du produit grâce à l'élimination efficace de plusieurs virus dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'herpès, les virus de l'hépatite B et C et grâce à la réduction du risque de transmission virale. L'inactivation de virus modèles à enveloppe et sans enveloppe ainsi que la diminution de leur nombre ont été validées à l'occasion d'études de laboratoire, comme présenté au Tableau 9.

Tableau 9 – Réduction moyenne du nombre de virus mesurée par des études de validation

Génome	Virus à enveloppe			Virus sans enveloppe			
	ARN		ADN	ARN		ADN	
Virus	VIH-1	VDBV	VPR	VHA	VEM	MMV	PVP
Famille	Rétro	Flavi	Herpès	Picorna		Parvo	
Taille (nm)	80–100	50–70	120–200	25–30	30	20–25	18–24

Chromatographie par échange d'anions (séparation)	Non évalué			2,3	n.é.	3,4	n.é.
Filtration 20 N (tri par taille)	≥4,7	≥3,5	≥5,6 ^a	n.é.	4,4	n.é.	3,5 ^b
Solvant/détergent	>4,7	≥7,1	≥5,4	Non évalué			
Réduction totale (log10)	≥9,4	≥10,6	≥11,0	2,3	4,4	3,4	3,5

Abréviations :

VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine-1; virus pertinent pour le virus de l'immunodéficience humaine-1 et servant de modèle pour le VIH-2

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

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

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

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

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

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

n.é. : non évalué

^a Le virus de la pseudorage (VPR) a été retenu par le préfiltre de 0,1 µm durant la validation. Comme le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20N, on peut prétendre à une réduction d'au moins 5,6.

^b Une clairance de 1,25 log supérieure à celle du préfiltre de 0,1 µm a été obtenue lors d'un des cinq cycles PVP de filtration du filtre 20N. Comme le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20N, une valeur de 1,25 log a été ajoutée à la clairance de 2,2 log obtenue avec le filtre 20N, et la valeur de 3,5 a été utilisée pour déterminer le facteur logarithmique de réduction moyen.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Essais cliniques sur la post-exposition des populations

Une étude clinique a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de HepaGam B dans la prophylaxie post-exposition de deux populations différentes : nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs (groupe transmission verticale) et adultes possiblement exposés au virus de l'hépatite B (groupe

transmission horizontale). Le Tableau 10 présente un résumé des données démographiques relatives à cette étude.

Tableau 10 – Résumé des données démographiques de patients relatives à une étude de la prophylaxie post-exposition

N° de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Sujets participant à l'étude	Sexe	Âge
HB-004	Étude de phase III multicentrique, ouverte sans répartition aléatoire et avec témoins historiques	0,5 mL i.m. administré une fois dans les 12 heures suivant la naissance	253 nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs; 178 dans le groupe d'analyse de l'efficacité	M : 137 (54,2 %); F : 116 (45,8 %)	Moins de 12 heures
		0,06 mL/kg i.m. administré une fois dans les 48 heures suivant l'exposition au virus de l'hépatite B	42 adultes ont reçu le produit, 23 ont participé jusqu'à la fin	M : 17 (40,5 %) F : 25 (59,5 %)	37,8 (10,3) ans; écart de 20,5–57,4

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

Essais cliniques sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique (HB-005)

Un essai clinique visant à évaluer l'efficacité de HepaGam B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique a été réalisé. Cette étude de supériorité multicentrique et ouverte a été menée auprès de patients chez qui la présence de l'antigène HBs et/ou l'absence de l'antigène HBe ont été confirmées. Les patients admis ont été répartis en deux groupes : un groupe de traitement actif composé de patients qui ont reçu le schéma posologique établi de HepaGam B pendant un an à compter de la date de la transplantation et un second groupe composé de témoins historiques qui n'ont reçu aucun traitement et dont les données ont été étudiées à partir de graphiques.

Tableau 11 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à des études cliniques sur l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

N° de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (distribution)	Sexe
---------------	--------------	---	---	--------------------------	------

HB-005	Étude de supériorité multicentrique et ouverte avec témoins historiques chez des patients recevant une transplantation hépatique chez qui la présence de l'antigène HBs et/ou l'absence de l'antigène Hbe ont été confirmées	HepaGam B a été administré en perfusions intraveineuses à raison de plus de 10 000 UI par dose. Le schéma posologique prévoyait l'administration de 24 doses réparties sur une période d'un an (une première à la date de la transplantation hépatique, une par jour pendant sept jours, une aux quinzaines pendant trois mois et une par mois)	n=41 (n=27 dans le groupe HepaGam B et n=14, dans le groupe témoin historique n'ayant reçu aucun traitement)	48,8 ans (31 à 68 ans)	34 hommes 7 femmes
HB-006	Étude de prolongation (de l'étude HB-005) multicentrique et ouverte avec témoins historiques	HepaGam B a été administré en perfusions intraveineuses à raison de plus de 10 000 UI par dose. Le schéma posologique prévoyait l'administration d'une dose au départ, puis à intervalles mensuels pendant environ un an.	N = 13	46 ans (33 à 63 ans)	10 hommes 3 femmes

Au total, 27 greffés hépatiques ayant reçu HepaGam B et 14 témoins historiques n'ayant reçu aucun traitement ont pris part à l'essai HB-005. Les patients des deux groupes étaient des greffés hépatiques porteurs de l'antigène HBs et/ou non porteurs de l'antigène HBe qui répondaient à des critères de sélection similaires, présentaient des antécédents médicaux comparables et affichaient un statut similaire selon le score MELD et/ou le score de Child-Pugh-Turcotte au moment de la transplantation.

Essais cliniques sur la prévention de la récurrence du VHB chez des greffés hépatiques (HB-009)

Un essai de phase III a été mené en vue d'évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de HepaGam B en association avec un traitement antiviral chez des patients ayant participé à des études sur l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. L'objectif principal de l'essai consistait à évaluer l'efficacité de HepaGam B en association avec des antiviraux pour prévenir la récurrence de l'hépatite B dans la population à l'étude par rapport à un taux de référence lié au traitement antiviral administré seul.

Tableau 12 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à des études cliniques sur l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

N° de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude	Sexe	Âge
---------------	--------------	---	------------------------------	------	-----

HB-009	Étude multicentrique, ouverte et sans randomisation	~10 000 UI par jour pendant 7 jours, puis toutes les 2 semaines des jours 14 à 84, puis 1 fois par mois des jours 120 à 360	n = 11	10 hommes 1 femme	52,5 ans (± 13,1 ans)
--------	---	---	--------	----------------------	--------------------------

Revue systématique de la littérature sur les essais cliniques et méta-analyse portant sur la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Une revue systématique de la littérature sur les essais cliniques et une méta-analyse, appuyant l'efficacité de la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, ont été réalisées. La méta-analyse a examiné des rapports de la littérature d'essais cliniques ayant porté sur la monothérapie par l'immunoglobuline anti-hépatique B et/ou l'absence de prophylaxie à la suite d'une transplantation hépatique chez des sujets ayant l'hépatite B. Au total, 37 études menées chez 1 922 sujets ont été analysées.

14.2 Résultats de l'étude

Essais cliniques sur la post-exposition des populations

La présence de l'antigène HBs a été décelée chez quatre nouveau-nés dans le cadre de l'étude, ce qui correspond à un taux de protection de 0,98 (174/178) (Tableau 13).

Tableau 13 – Taux de protection contre une infection par le virus de l'hépatite B chez des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs et qui ont reçu HepaGam B dans les 12 heures suivant la naissance ainsi qu'un vaccin anti-hépatique B

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

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

Le taux de protection de HepaGam B n'était pas inférieur au taux de protection de référence historique de 0,97 (la limite de fiabilité de 95% relative au taux de protection évalué était supérieure à 0,92). À noter que les tests de dépistage de l'antigène HBs de chacun des quatre nouveau-nés devenus porteurs de cet antigène en cours d'étude sont par la suite devenus négatifs. Deux d'entre eux sont devenus séroconvertis et ont produit des anticorps anti-HBs en cours d'étude. Les tests de dépistage des anticorps anti-HBs des deux autres nouveau-nés se sont révélés négatifs (anti-HBs <10 mUI/mL) après

un suivi d'un an. Des anticorps anti-HBc (IgM), indiquant une réinfection par le virus de l'hépatite B, ont été décelés chez l'un des quatre nouveau-nés.

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

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

Essais cliniques portant sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique (HB-005)

On a observé un effet notable du traitement relativement au résultat final de l'efficacité du traitement dans la proportion de patients montrant une récurrence de l'hépatite B (chez qui on a décelé la présence d'antigènes de l'hépatite B quatre semaines après une transplantation hépatique). Comme l'illustre le Tableau 14, la récurrence de l'hépatite B a été observée chez 2/24 (8,3 %) des patients traités par HepaGam B comparativement à 12/14 (86 %) chez les patients du groupe contrôle n'ayant reçu aucun traitement. Les données d'un patient ayant reçu HepaGam B (sur 16 patients), décédé deux semaines après la transplantation, ont été exclues de toutes les autres analyses de l'efficacité, mais ont été intégrées à celles de la population associée à l'innocuité. Le décès était indépendant du VHB ou du médicament de l'étude.

Tableau 14 – Résultats provisoires de l'étude HB-005 portant sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Principal critère d'évaluation	HepaGam B	Groupe témoin historique	Valeur de <i>p</i> (test de Fischer exact)
Proportion de récurrence de l'hépatite B, % (intervalle de confiance de 95 %)	13,3 (0,2–33,9)	85,7 (57,2–98,2)	< 0,001

La conclusion selon laquelle la monothérapie par HepaGam B à la suite d'une transplantation hépatique est efficace pour prévenir la récurrence de l'hépatite B à la suite d'une transplantation hépatique est aussi confirmée par les résultats finaux secondaires du délai de récurrence, de la survie, des taux d'anticorps anti-HBs et des marqueurs biochimiques d'inflammation hépatique. Le délai de récurrence chez le groupe traité par HepaGam B a été de 365 jours chez les patients ayant des antigènes de l'hépatite B. En comparaison, les patients du groupe témoin historique n'ayant reçu aucun traitement ont affiché un délai moyen de récurrence de 88 jours (intervalle de confiance de 95% de 47 à 125 jours). Les résultats sur la survie ont montré que 96% (23/24) des patients du groupe de traitement actif ont survécu pendant au moins un an après la transplantation hépatique comparativement à 43% (6/14) chez le groupe témoin historique. Les résultats finaux portant sur la récurrence de l'hépatite B ont été consolidés par la chute observée des taux d'anticorps anti-HBs et par l'augmentation de la fonction hépatique au moment de la récurrence.

Au cours de l'étude de prolongation menée en mode ouvert (HB-006), un effet notable du traitement a été mis en évidence au regard du principal critère d'évaluation, soit la proportion de patients

présentant une récurrence de l'hépatite B (chez qui on a décelé la présence de l'antigène de l'hépatite B dans les 4 semaines à 2 ans suivant une transplantation hépatique). Comme présenté sommairement dans le tableau ci-après, une récurrence de l'hépatite B a été observée chez 1 des 11 patients (9,1 %) qui recevaient le traitement actif et chez 12 des 14 témoins historiques non traités (86 %).

Tableau 15 – Résultats de l'étude de prolongation HB-006 portant sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Principal critère d'évaluation	HepaGam B	Groupe témoin historique	Valeur de <i>p</i> (test de Fischer exact)
Proportion de récurrence de l'hépatite B, % (intervalle de confiance de 95 %)	9,1 (0,2–41,3)	85,7 (57,2–98,2)	< 0,0001

Essais cliniques portant sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B chez les greffés hépatiques (HB-009)

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la récurrence de l'hépatite B, confirmée par l'obtention de 2 résultats positifs consécutifs au test de dépistage de l'antigène HBs. Au total, 8 des 11 participants ont obtenu un résultat positif au départ et au jour 0 (phase anhépatique) de l'étude. Au jour 4, tous les participants, sauf un, ont obtenu un résultat négatif. Au jour 6 suivant la transplantation, tous les participants étaient non porteurs. Le dernier participant à avoir éliminé l'antigène était celui qui présentait la plus forte charge virale au moment de la sélection et au début de l'étude. Tous les participants ont continué d'afficher des résultats négatifs au test de dépistage de l'antigène HBs à chacune des évaluations subséquentes; par conséquent, aucun des participants n'a subi de réinfection par le virus. Aucune récurrence de l'hépatite B n'a été observée au cours de la période d'observation de 1 an.

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

Un grand nombre de rapports de la littérature ont montré que le traitement par l'immunoglobuline anti-hépatique B s'est avéré efficace pour réduire la récurrence de l'hépatite B et pour augmenter le taux de survie du greffon et des patients à la suite d'une transplantation hépatique chez des patients porteurs d'antigènes de l'hépatite B. Tout particulièrement, une étude européenne clé ayant porté sur 372 sujets consécutifs porteurs d'antigènes de l'hépatite B provenant de 17 centres a établi l'efficacité de l'immunoprophylaxie à long terme employant de fortes doses d'immunoglobuline anti-hépatique B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique et celle-ci a modifié la pratique clinique pour ce type de problème médical. Une revue systématique et une méta-analyse de la documentation de cette étude ont été entreprises en vue de mesurer l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatique B pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique.

La méta-analyse a examiné des rapports de documentation d'études cliniques sur la monothérapie par l'immunoglobuline anti-hépatique B et/ou l'absence de prophylaxie à la suite d'une transplantation hépatique chez des sujets ayant l'hépatite B. Au total, 37 études menées chez 1 922 sujets ont été analysées. La conclusion la plus importante confirme l'efficacité de la prophylaxie de

l'immunoglobuline anti-hépatique B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique par rapport à l'absence de prophylaxie. Les conclusions de la méta-analyse indiquent que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B diminue sensiblement la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, les taux de récurrence atteignant 37,5% chez les patients traités par l'immunoglobuline anti-hépatique B et 80,3% chez ceux n'ayant pas reçu le traitement. La méta-analyse a aussi montré une corrélation entre la diminution de la récurrence de l'hépatite B chez les patients recevant l'immunoglobuline et une diminution des décès attribuables à l'incidence du virus de l'hépatite B à la suite d'une transplantation hépatique, les taux s'établissant à 14% chez les patients ne recevant pas l'immunoglobuline et à 5% chez ceux la recevant.

La prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B est plus efficace quand celle-ci est administrée à fortes doses (pour atteindre des concentrations d'anticorps anti-HBs supérieures à 500 mUI/mL) pendant de longues périodes (plus de six mois) chez des patients dont le taux de répllication du virus de l'hépatite B mesuré est faible ou nul immédiatement avant la transplantation hépatique (9). Ces résultats figurent au Tableau 16.

Tableau 16 – Conclusions d'une méta-analyse de la littérature illustrant l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatique B administrée à long terme et à fortes doses

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

Court terme traitement de moins de six mois

Long terme traitement de six mois ou plus

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

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

Réplicateurs: présence confirmée d'ADN du virus de l'hépatite B ou de l'antigène HBe au moment de la transplantation

Non réplicateurs: absence confirmée de l'ADN du virus de l'hépatite B ou de l'antigène HBe au moment de la transplantation

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Les paramètres pharmacocinétiques comparatifs de HepaGam B et d'une immunoglobuline anti-hépatique B offerte sur le marché obtenus à la suite de leur administration intramusculaire ont été

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

L'étude a été menée chez 60 sujets volontaires en bonne santé. Le groupe de traitement par HepaGam B (n=30) comptait 16 hommes et 14 femmes dont l'âge moyen était de 35 ans, plus ou moins 10 ans (distribution 22 à 55 ans) et le poids moyen de 71,8 kg, plus ou moins 13,3 kg (distribution 46,5 à 93,0 kg). Le groupe de traitement comparatif (n=30) comptait 17 hommes et 13 femmes dont l'âge moyen était de 35 ans, plus ou moins 8 ans (distribution 22 à 54 ans) et le poids moyen de 69,0 kg, plus ou moins 10,1 kg (distribution 51,0 à 91,0 kg).

Tableau 17 – Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à l'étude pharmacocinétique

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

Tableau 18 – Paramètres pharmacocinétiques mesurés chez des sujets ayant reçu HepaGam B ou l'immunoglobuline anti-hépatique B de référence à une dose de 0,06 mL/kg par voie intramusculaire

HepaGam B et une immunoglobuline anti-hépatique B offerte sur le marché				
À partir des données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	HepaGam B	Immunoglobuline anti-hépatique B de référence	Rapport de moyenne géométrique (%)	Intervalle de confiance de 90%
ASC _T (mUI*jour/mL)	7356,7 7521,3 (20,6)	5267,7 5418,4 (23,2)	139,7	126,3–154,5
ASC _I (mUI*jour/mL)	8253,9 8477,4 (22,9)	6051,5 6208,6 (22,8)	136,4	123,2–151,0
C _{MAX} (mUI/mL)	211,6 215,6 (19,1)	153,5 157,2 (22,5)	137,9	125,9–151,1
T _{MAX} ^a (jours)	5,4 (43,9)	6,6 (38,9)	Sans objet	Sans objet

HepaGam B et une immunoglobuline anti-hépatique B offerte sur le marché À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	HepaGam B	Immunoglobuline anti-hépatique B de référence	Rapport de moyenne géométrique (%)	Intervalle de confiance de 90%
T _{1/2} ^a (jours)	24,5 (18,9)	24,4 (21,1)	Sans objet	Sans objet

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

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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

HepaGam B^{MD}

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **HepaGam B^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **HepaGam B^{MD}**.

Mises en garde et précautions importantes

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

Pour quoi HepaGam B^{MD} est-il utilisé?

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

Comment HepaGam B^{MD} agit-il?

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

HepaGam B prévient aussi le développement d'une infection par le virus de l'hépatite B par suite d'une exposition au virus de l'hépatite B. Il doit être administré dans les douze heures suivant la naissance ou dans les 48 heures après l'exposition au virus de l'hépatite B.

HepaGam B protège le foie nouvellement transplanté contre sa réinfection par le virus de l'hépatite B. Pour que HepaGam B prévienne efficacement la récurrence de l'hépatite B, le traitement doit débiter

pendant la transplantation et se poursuivre ensuite régulièrement. Des épreuves de laboratoire détermineront si HepaGam B agit correctement en mesurant les taux de

HepaGam B dans le sérum (partie liquide du sang) et en recherchant des signes d'infection à l'hépatite B.

Quels sont les ingrédients dans HepaGam B^{MD}?

Ingrédients médicinaux : Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B

Ingrédients non médicinaux : Une protéine du plasma humain, Du maltose, Du polysorbate 80. HepaGam B peut contenir des traces de tri-n-butyl-phosphate et de Triton X-100MD.

HepaGam B^{MD} est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas HepaGam B^{MD} si :

- vous avez déjà fait une réaction allergique à des produits sanguins ou à tout ingrédient contenu dans HepaGam B;
- vous souffrez d'un trouble hémorragique et ne pouvez pas recevoir d'injections intramusculaires.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HepaGam B^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un produit sanguin;
- si vous avez une déficience diagnostiquée en IgA;
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- si vous utilisez un appareil de mesure du glucose du sang ou de l'urine;
- si vous souffrez d'un trouble hémorragique qui vous empêche de recevoir des injections intramusculaires.

Des épreuves sanguines sont prises régulièrement pendant le traitement par HepaGam B pour vérifier si les concentrations sanguines sont adéquates.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication 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 HepaGam B^{MD} :

- Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec HepaGam B n'ont pas été établis.

- Les immunoglobulines comme HepaGam B peuvent entraver l'efficacité de certains vaccins à virus vivants comme ceux de la rubéole, de la rougeole, des oreillons et de la varicelle. Veuillez aviser votre médecin si vous avez été récemment vacciné
- Certains dispositifs qui permettent de mesurer le taux de glucose dans le sang ou l'urine

Comment prendre HepaGam B^{MD} :

- HepaGam B^{MD} vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle :

Dose habituelle (prophylaxie post-exposition) :

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

Dose habituelle (par suite d'une transplantation hépatique) :

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

La posologie type est la suivante :

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

Surdosage :

Les conséquences d'une surdose de Hepagam B^{MD} sont inconnues.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de HepaGam B^{MD}, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HepaGam B^{MD}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez [Marque nominative]. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus courants sont les frissons, la fièvre, les maux de tête, les vomissements, les réactions allergiques, les nausées, l'arthralgie (douleur aux articulations) et les douleurs modérées dans le bas du dos. Si ces effets indésirables, habituellement légers, exigent un traitement, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un 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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- 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 comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de HepaGam B^{MD} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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 téléphonant KI BioPharma LLC au 1 866 916-0077.

Le présent dépliant a été rédigé par KI BioPharma LLC.

Dernière révision 9 janvier 2025