Immunoglobuline anti-rabique humaine

Hyper**RAB**® S/D

Traité par solvant/détergent

08941264 (rév. janvier 2012)

08941264

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Chez l'humain, l'utilité de la prophylaxie de la rage par l'administration d'anticorps anti-rabiques immédiatement après l'exposition à la rage a été démontrée très clairement chez un groupe de personnes mordues par un loup enragé en Iran[1,2]. Des résultats favorables ont également été obtenus par la suite en URSS[3]. Des études coordonnées par l'OMS ont permis de déterminer les conditions idéales dans lesquelles le sérum anti-rabique équin et le vaccin anti-rabique peuvent être employés chez l'humain[4-7]. Ces études ont montré que le sérum pouvait entraver dans une mesure variable l'immunité active conférée par le vaccin, mais qu'on pouvait réduire cet effet au minimum en administrant des injections de rappel du vaccin une fois la série habituelle d'injections terminées.

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

Plus récemment, les vaccins anti-rabiques préparés par culture sur cellules diploïdes humaines (VCDH) ont fait l'objet d'importantes évaluations cliniques en Europe et aux États-Unis[10-16]. Au cours d'une étude portant sur des volontaires d'âge adulte, l'immunoglobuline anti-rabique humaine n'a pas entravé la formation d'anticorps consécutive à l'administration du VCDH quand elle a été injectée à raison de 20 UI par kilogramme de poids corporel en même temps que la première injection du vaccin[15].

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Des recommandations sur l'immunisation passive et active après une exposition à un animal qu'on croit enragé ont été faites par le Comité consultatif national de l'immunisation[19] de Santé Canada et *l'Immunization Practices Advisory Committee* (ACIP)[20] du *Public Health Service* des États-Unis.

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

1. Animaux mordeurs

Au Canada, les animaux chez qui la rage est le plus souvent décelée et qui posent un risque pour les humains sont le renard, la mouffette, le chien, le chat et la chauve-souris[19]. Les animaux sauvages carnivores (surtout la mouffette, le renard, le coyote, le raton laveur et le lynx) et la chauve-souris sont les animaux les plus souvent infectés par la rage et sont responsables de la plupart des cas indigènes de rage humaine signalés aux États-Unis depuis 1960[21]. À moins qu'on puisse déterminer par un test que l'animal n'est pas enragé, la prophylaxie doit être amorcée dès qu'une personne est exposée par une morsure ou autrement (voir le point 3 ci-dessous). Le traitement peut être interrompu si un laboratoire compétent démontre que l'animal n'est pas enragé.

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

La rage atteint rarement les rongeurs (comme l'écureuil, le hamster, le cobaye, la gerbille, le suisse, le rat et la souris) et les lagomorphes (dont le lapin et le lièvre) et aucun cas de rage humaine ne leur a été attribué aux États-Unis. Toutefois, de 1971 à 1988, 70 % des 179 cas de rage chez des rongeurs signalés au *Center for Disease Control* touchaient des marmottes[22]. En cas de contact avec un rongeur, il faut communiquer avec les autorités sanitaires locales pour déterminer s'il y a lieu d'amorcer la prophylaxie anti-rabique post-exposition.

2. Circonstances entourant une morsure

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

3. Types d'exposition

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

Morsure : Toute effraction du revêtement cutané. Les morsures au visage et aux mains sont les plus dangereuses mais le siège de la morsure ne doit pas influer sur la décision d'amorcer le traitement[23].

Le virus des souches de rage associées à la chauve-souris peut être transmis à l'humain directement, par une morsure de chauve-souris, ou indirectement, par une morsure d'un animal ayant été infecté par une chauve-souris. Comme les morsures de chauve-souris peuvent être moins graves, et donc plus difficiles à reconnaître, que celles des mammifères carnivores de plus grande taille, le traitement anti-rabique doit être envisagé dans tous les cas de contact avec des chauves-souris quand une morsure ou un contact avec une muqueuse ne peuvent être exclus[24].

Exposition autre que par morsure : Contamination d'une éraflure, d'une plaie ouverte ou d'une muqueuse par la salive d'un animal enragé ou par contact avec toute matière susceptible d'être infectée, par exemple le tissu cérébral d'un animal enragé. Si la matière contenant le virus est sèche, le virus n'est pas considéré infectieux. Le simple contact, par exemple le fait de flatter un animal enragé ou le contact avec son sang, ses urines ou ses fèces (p. ex., guano), ne constitue pas une exposition à la rage et n'est pas une indication de la prophylaxie. De rares cas de transmission aérogène du virus de la rage ont été signalés. Les précautions visant à protéger les voies respiratoires permettent de réduire au minimum le risque d'exposition aérogène[25].

Les seuls cas vérifiés de transmission de la rage d'homme à homme sont survenus par suite de la greffe d'une cornée provenant d'une personne chez qui la rage n'avait pas été reconnue comme la cause du décès. De strictes lignes directrices concernant le choix des cornées pouvant être greffées ont permis de réduire le risque de transmission d'homme à homme.

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

4. État vaccinal de l'animal mordeur

Le risque qu'un animal vacciné contracte la rage et transmette le virus est minime.

5. Présence de la rage dans une région

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

Prophylaxie anti-rabique post-exposition

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

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

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

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

Directives pour la prophylaxie anti-rabique post-exposition[20]

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

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

CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication connue.

MISES EN GARDE

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

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

Hyper**RAB** S/D doit être administré avec prudence aux patients ayant déjà présenté des réactions allergiques généralisées à la suite de l'administration de préparations d'immunoglobulines humaines.

Le médecin traitant qui désire administrer Hyper**RAB** S/D à des sujets présentant un déficit isolé en immunoglobulines A (IgA) doit décider si les avantages de l'immunisation l'emportent sur les risques de réaction d'hypersensibilité. Comme le risque de production d'anticorps anti-IgA est élevé chez ces sujets, ils pourraient par la suite présenter des réactions anaphylactiques aux produits sanguins contenant des IgA[26].

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

PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Grossesse

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

Enfants

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Une douleur au point d'injection et une légère fièvre peuvent parfois survenir. Des injections répétées ont à l'occasion entraîné une sensibilisation chez des patients présentant une immunodéficience. L'œdème de Quincke, les éruptions cutanées, le syndrome néphrotique et le choc anaphylactique ayant rarement été observés après une injection par voie intramusculaire, le rapport de causalité entre l'immunoglobuline et ces réactions n'est pas clair.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Injecter par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intraveineuse. La dose de Hyper**RAB** S/D recommandée est de 20 UI/kg de poids corporel (ou 0,133 mL/kg), administrée de préférence avec la première injection du vaccin[8,9]. L'immunoglobuline peut aussi être administrée jusqu'à sept jours après la première injection du vaccin. S'il n'y a aucune contrainte anatomique, bien infiltrer les environs de la plaie avec jusqu'à la moitié de la dose de Hyper**RAB** S/D et injecter le reste par voie i.m. dans la région fessière (quadrant supérieur externe seulement) ou dans la partie latérale de la cuisse (en raison de l'importance de la dose à injecter). Quand il y a plus d'une plaie, chacune doit être infiltrée avec une partie de la dose d'IGAR. L'IGAR ne doit pas être administrée avec la seringue employée pour le vaccin. Comme l'IGAR peut inhiber partiellement la production d'anticorps actifs, il ne faut pas dépasser la dose recommandée.

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

Schéma posologique de la prophylaxie anti-rabique post-exposition[19,20]

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

VCDH = vaccin anti-rabique préparé par culture sur cellules diploïdes humaines; IGAR = immunoglobuline anti-rabique; i.m. = intramusculaire
* Pour les sujets de tous les groupes d'âge, y compris les enfants.
† La région deltoïde est la seule qui convienne pour la vaccination des adultes et des grands enfants. Chez les jeunes enfants, le vaccin peut être injecté dans la face externe de la cuisse. Ne jamais administrer le vaccin dans la région fessière.
§ Le jour 0 est celui où la première dose du vaccin est administrée.
¶ Toute personne ayant reçu le VCDH avant d'être exposée à la rage, personne ayant déjà reçu le VCDH pour la prophylaxie post-exposition ou personne ayant déjà reçu un autre type de vaccin anti-rabique ou ayant reçu le VCDH selon un schéma autre que le schéma approuvé mais chez qui la présence dans le sérum d'anticorps neutralisants est démontrée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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

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

RANGEMENT

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

PRÉSENTATION

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

GARANTIE LIMITÉE

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

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

RÉFÉRENCES

Les références sont au verso.

GRIFOLS

Grifols Therapeutics Inc.
Importé et distribué par :
Grifols Canada ltée
5060 Spectrum Way, Bureau 405
Mississauga (Ontario) L4W 5N5

08941264 (rév. janvier 2012)

08941264 (Rev. January 2012)

Rabies Immune Globulin (Human)

Hyper**RAB**® S/D

Solvent/Detergent Treated

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

The usefulness of prophylactic rabies antibody in preventing rabies in humans when administered immediately after exposure was dramatically demonstrated in a group of persons bitten by a rabid wolf in Iran.[1,2] Similarly, beneficial results were later reported from the U.S.S.R.[3] Studies coordinated by WHO helped determine the optimal conditions under which antirabies serum of equine origin and rabies vaccine can be used in man.[4-7] These studies showed that serum can interfere to a variable extent with the active immunity induced by the vaccine, but could be minimized by booster doses of vaccine after the end of the usual dosage series.

Preparation of rabies immune globulin of human origin with adequate potency was reported by Cabasso et al.[8] In carefully controlled clinical studies, this globulin was used in conjunction with rabies vaccine of duck-embryo origin (DEV).[8,9] These studies determined that a human globulin dose of 20 IU/kg of rabies antibody, given simultaneously with the first DEV dose, resulted in amply detectable levels of passive rabies antibody 24 hours after injection in all recipients. The injections produced minimal, if any, interference with the subject's endogenous antibody response to DEV.

More recently, human diploid cell rabies vaccines (HDCV) prepared from tissue culture fluids containing rabies virus have received substantial clinical evaluation in Europe and the United States.[10-16] In a study in adult volunteers, the administration of Rabies Immune Globulin (Human) did not interfere with antibody formation induced by HDCV when given in a dose of 20 IU per kilogram body weight simultaneously with the first dose of vaccine.[15]

In a clinical study in healthy human adults receiving a 20 IU/kg intramuscular dose of Rabies Immune Globulin (Human) treated with solvent/detergent, Rabies Immune Globulin (Human)—Hyper**RAB**® S/D, detectable passive rabies antibody titers were observed in the serum of all subjects by 24 hours post injection and persisted through the 21 day study period. These results are consistent with prior studies [17,18] with non-solvent/detergent treated product.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Rabies vaccine and Hyper**RAB** S/D should be given to all persons suspected of exposure to rabies with one exception: persons who have been previously immunized with rabies vaccine and have a confirmed adequate rabies antibody titer should receive only vaccine. Hyper**RAB** S/D should be administered as promptly as possible after exposure, but can be administered up to the eighth day after the first dose of vaccine is given.

Recommendations for use of passive and active immunization after exposure to an animal suspected of having rabies have been detailed by the Health Canada National Advisory Committee on Immunization[19] and the U.S. Public Health Service Immunization Practices Advisory Committee (ACIP).[20]

Every exposure to possible rabies infection must be individually evaluated. The following factors should be considered before specific antirabies treatment is initiated:

1. Species of Biting Animal

The animals in Canada most often proven rabid and considered to pose a risk to humans are foxes, skunks, dogs, cats and bats.[19] Carnivorous wild animals (especially skunks, foxes, coyotes, raccoons, and bobcats) and bats are the animals most commonly infected with rabies and have caused most of the indigenous cases of human rabies in the United States since 1960.[21] Unless the animal is tested and shown not to be rabid, postexposure prophylaxis should be initiated upon bite or nonbite exposure to these animals (see item 3 below). If treatment has been initiated and subsequent testing in a competent laboratory shows the exposing animal is not rabid, treatment can be discontinued.

In Canada and the United States, the likelihood that a domestic dog or cat is infected with rabies varies from region to region; hence, the need for postexposure prophylaxis also varies. However, in most of Asia and all of Africa and Latin America, the dog remains the major source of human exposure; exposures to dogs in such countries represent a special threat. Travelers to those countries should be aware that >50% of the rabies cases among humans in the United States result from exposure to dogs outside the United States.

Rodents (such as squirrels, hamsters, guinea pigs, gerbils, chipmunks, rats, and mice) and lagomorphs (including rabbits and hares) are rarely found to be infected with rabies and have not been known to cause human rabies in the United States. However, from 1971 through 1988, woodchucks accounted for 70% of the 179 cases of rabies among rodents reported to CDC.[22] In these cases, the local health department should be consulted before a decision is made to initiate postexposure antirabies prophylaxis.

2. Circumstances of Biting Incident

An unprovoked attack is more likely to mean that the animal is rabid. (Bites during attempts to feed or handle an apparently healthy animal may generally be regarded as provoked.)

3. Type of Exposure

Rabies is transmitted only when the virus is introduced into open cuts or wounds in skin or mucous membranes. If there has been no exposure (as described in this section), postexposure treatment is not necessary. Thus, the likelihood that rabies infection will result from exposure to a rabid animal varies with the nature and extent of the exposure. Two categories of exposure should be considered:

Bite: any penetration of the skin by teeth. Bites to the face and hands carry the highest risk, but the site of the bite should not influence the decision to begin treatment.[23]

Bat-associated strains of rabies can be transmitted to humans either directly through a bat's bite or indirectly through the bite of an animal previously infected by a bat. Because some bat bites may be less severe, and therefore more difficult to recognize, than bites inflicted by larger mammalian carnivores, rabies postexposure treatment should be considered for any physical contact with bats when bite or mucous membrane contact cannot be excluded.[24]

Nonbite: scratches, abrasions, open wounds or mucous membranes contaminated with saliva or any potentially infectious material, such as brain tissue, from a rabid animal constitute nonbite exposures. If the material containing the virus is dry, the virus can be considered noninfectious. Casual contact, such as petting a rabid animal and contact with the blood, urine, or feces (e.g., guano) of a rabid animal, does not constitute an exposure and is not an indication for prophylaxis. Instances of airborne rabies have been reported rarely. Adherence to respiratory precautions will minimize the risk of airborne exposure.[25]

The only documented cases of rabies from human-to-human transmission have occurred in patients who received corneas transplanted from persons who died of rabies undiagnosed at the time of death. Stringent guidelines for acceptance of donor corneas have reduced this risk.

Bite and nonbite exposures from humans with rabies theoretically could transmit rabies, although no cases of rabies acquired this way have been documented.

4. Vaccination Status of Biting Animal

A properly immunized animal has only a minimal chance of developing rabies and transmitting the virus.

5. Presence of Rabies in Region

If adequate laboratory and field records indicate that there is no rabies infection in a domestic species within a given region, local health officials are justified in considering this in making recommendations on antirabies treatment following a bite by that particular species. Such officials should be consulted for current interpretations.

Rabies Postexposure Prophylaxis

The following recommendations are only a guide. In applying them, take into account the animal species involved, the circumstances of the bite or other exposure, the vaccination status of the animal, and presence of rabies in the region. Public health and Food Inspection Agency officials should be consulted if questions arise about the need for rabies prophylaxis.

Local Treatment of Wounds: Immediate and thorough washing of all bite wounds and scratches with soap and water is perhaps the most effective measure for preventing rabies. In experimental animals, simple local wound cleansing has been shown to reduce markedly the likelihood of rabies. Tetanus prophylaxis and measures to control bacterial infection should be given as indicated.

Active Immunization: Active immunization should be initiated as soon as possible after exposure (within 24 hours). Many dosage schedules have been evaluated for the currently available rabies vaccines and their respective manufacturers' literature should be consulted.

Passive Immunization: A combination of active and passive immunization (vaccine and immune globulin) is considered the acceptable postexposure prophylaxis except for those persons who have been previously immunized with rabies vaccine and who have documented adequate rabies antibody titer. These individuals should receive vaccine only. For passive immunization, Rabies Immune Globulin (Human) is preferred over antirabies serum, equine.[16, 20] It is recommended both for treatment of all bites by animals suspected of having rabies and for nonbite exposure inflicted by animals suspected of being rabid. Rabies Immune Globulin (Human) should be used in conjunction with rabies vaccine and can be administered through the seventh day after the first dose of vaccine is given. Beyond the seventh day, Rabies Immune Globulin (Human) is not indicated since an antibody response to cell culture vaccine is presumed to have occurred.

Rabies Post-exposure Prophylaxis Guide[20]

Animal Species	Condition of animal at time of exposure/attack	Treatment of exposed person [1]
Dog and cat	Healthy and available for 10 days of observation Rabid or suspected rabid Unknown (escaped)	None, unless animal develops rabies [2] 1. Local treatment of wound 2. RIGH (local and intramusular) [3] and HDCV Consult public health officials
Skunk, bat, fox, coyote, raccoon, bobcat, and other carnivores; woodchuck. Includes bat found in room when a person was sleeping unattended.	Regard as rabid unless geographic area is known to be free of rabies or proven negative by laboratory tests [4]	1. Local treatment of wound 2. RIGH (local and intramusular) [3] and HDCV
Livestock, rodents, and lagomorphs (rabbits and hares)	Consider individually. Consult appropriate public health and Food Inspection Agency officials. Bites of squirrels, hamsters, guinea pigs, gerbils, chipmunks, rats, mice, other rodents, rabbits, and hares may rarely warrant post-exposure rabies prophylaxis if the behaviour of the biting animal was highly unusual.	

[1] ALL BITES AND WOUNDS SHOULD IMMEDIATELY BE THOROUGHLY CLEANSED WITH SOAP AND WATER. If antirabies treatment is indicated, both Rabies Immune Globulin (Human) [RIGH] and human diploid cell rabies vaccine (HDCV) should be given as soon as possible, REGARDLESS of the interval from exposure.
[2] During the usual holding period of 10 days, begin treatment with RIGH and vaccine (HDCV) at first sign of rabies in a dog or cat that has bitten someone. The symptomatic animal should be killed immediately and tested.
[3] If RIGH is not available, use antirabies serum, equine (ARS). Do not use more than the recommended dosage.
[4] The animal should be killed and the brain be tested as soon as possible. Holding for observation is not recommended. Discontinue vaccine if immunofluorescence test results of the animal are negative.

CONTRAINDICATIONS

None known.

WARNINGS

HyperRAB** S/D is made from human plasma. Products made from human plasma may contain infectious agents, such as viruses, that can cause disease. The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain current virus infections, and by inactivating and/or removing certain viruses. Despite these measures, such products can still potentially transmit disease. There is also the possibility that unknown infectious agents may be present in such products. Individuals who receive infusions of blood or plasma products may develop signs and/or symptoms of some viral infections, particularly hepatitis C. ALL infections thought by a physician possibly to have been transmitted by this product should be reported by the physician or other healthcare provider to Grifols Canada Ltd. at 1-866-482-5226.**

The physician should discuss the risks and benefits of this product with the patient, before prescribing or administering it to the patient.

Hyper**RAB** S/D should be given with caution to patients with a history of prior systemic allergic reactions following the administration of human immunoglobulin preparations.

The attending physician who wishes to administer Hyper**RAB** S/D to persons with isolated immunoglobulin A (IgA) deficiency must weigh the benefits of immunization against the potential risks of hypersensitivity reactions. Such persons have increased potential for developing antibodies to IgA and could have anaphylactic reactions to subsequent administration of blood products that contain IgA.[26]

As with all preparations administered by the intramuscular route, bleeding complications may be encountered in patients with thrombocytopenia or other bleeding disorders.

PRECAUTIONS

General

Hyper**RAB** S/D should **not** be administered intravenously because of the potential for serious reactions. Although systemic reactions to immunoglobulin preparations are rare, epinephrine should be available for treatment of acute anaphylactoid symptoms.

Drug Interactions

Repeated doses of Hyper**RAB** S/D should not be administered once vaccine treatment has been initiated as this could prevent the full expression of active immunity expected from the rabies vaccine.

Other antibodies in the Hyper**RAB** S/D preparation may interfere with the response to live vaccines such as measles, mumps, polio or rubella. Therefore, immunization with live vaccines should not be given within 3 months after Hyper**RAB** S/D administration.

Use in Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with Hyper**RAB** S/D. It is also not known whether Hyper**RAB** S/D can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Hyper**RAB** S/D should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established.

ADVERSE REACTIONS

Soreness at the site of injection and mild temperature elevations may be observed at times. Sensitization to repeated injections has occurred occasionally in immunoglobulin-deficient patients. Angioneurotic edema, skin rash, nephrotic syndrome, and anaphylactic shock have rarely been reported after intramuscular injection, so that a causal relationship between immunoglobulin and these reactions is not clear.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

Although no data are available, clinical experience with other immunoglobulin preparations suggests that the only manifestations would be pain and tenderness at the injection site.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular injection. Do not give intravenously. The recommended dose for Hyper**RAB** S/D is 20 IU/kg (0.133 mL/kg) of body weight given preferably at the time of the first vaccine dose.[8,9] It may also be given through the seventh day after the first dose of vaccine is given. If anatomically feasible, up to one-half the dose of Hyper**RAB** S/D should be thoroughly infiltrated in the area around the wound and the rest should be administered intramuscularly in the gluteal area or lateral thigh muscle using a separate syringe and needle. Because of risk of injury to the sciatic nerve, the central region of the gluteal area MUST be avoided; only the upper, outer quadrant should be used.[27] Hyper**RAB** S/D should never be administered in the same syringe or needle or in the same anatomical site as vaccine. Because of interference with active antibody production, the recommended dose should not be exceeded.[19]

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Rabies Post-Exposure Prophylaxis Schedule[19,20]

Vaccination Status	Treatment	Regimen*
Not previously vaccinated	Wound cleansing	All post-exposure treatment should begin with immediate thorough cleansing of all wounds with soap and water. If available, a virucidal agent such as povidone-iodine solution should be used to irrigate the wounds.
	RIG	Administer 20 IU/kg body weight as soon as possible after exposure. If anatomically feasible, up to one-half the dose should be infiltrated around the wound(s) and any remaining volume should be administered IM into the gluteal area (upper outer quadrant only) or lateral thigh muscle (because of the large volume to be injected). When more than one wound exists, each should be locally infiltrated with a portion of the RIG. Also, RIG should not be administered in the same syringe as vaccine. Because RIG might partially suppress active production of the antibody, no more than the recommended dose should be given.
	Vaccine	HDCV started immediately (as soon as possible after exposure) 1.0 mL, IM (deltoid area†), one each on days 0§, 3, 7, 14, and 28.
Previously vaccinated¶	Wound cleansing	All post-exposure treatment should begin with immediate thorough cleansing of all wounds with soap and water. If available, a virucidal agent such as a povidone-iodine solution should be used to irrigate the wounds.
	RIG	RIG should **not** be administered.
	Vaccine	HDCV started immediately (as soon as possible after exposure) 1.0 mL, IM (deltoid area†), one each on days 0§ and 3.

HDCV= human diploid cell vaccine; RIG=rabies immune globulin; IM=intramuscular
* These regimens are applicable for all age groups, including children.
† The deltoid area is the only acceptable site of vaccination for adults and older children. For younger children, the outer aspect of the thigh may be used. Vaccine should never be administered in the gluteal area.
§ Day 0 is the day the first dose of vaccine is administered.
¶ Any person with a history of pre-exposure vaccination with HDCV; prior post-exposure prophylaxis with HDCV; or previous vaccination with other types of rabies vaccine or with HDCV according to unapproved schedules but in whom neutralizing rabies antibody is demonstrated in serum.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Hyper**RAB** S/D treated with solvent/detergent is a sterile solution of antirabies immune globulin for intramuscular administration; it contains no preservative. Hyper**RAB** S/D is prepared by cold ethanol fractionation from the plasma of donors hyperimmunized with rabies vaccine. The immune globulin is isolated from solubilized Cohn fraction II. The fraction II solution is adjusted to a final concentration of 0.3% tri-n-butyl phosphate (TNBP) and 0.2% sodium cholate. After the addition of solvent (TNBP) and detergent (sodium cholate), the solution is heated to 30°C and maintained at that temperature for not less than 6 hours. After the viral inactivation step, the reactants are removed by precipitation, filtration and finally ultrafiltration and diafiltration. Hyper**RAB** S/D is formulated as a 15–18% protein solution at a pH of 6.4–7.2 in 0.21–0.32 M glycine. The pH is adjusted with sodium carbonate. Hyper**RAB** S/D is then incubated in the final container for 21–28 days at 20–27°C.

The removal and inactivation of spiked model enveloped and non-enveloped viruses during the manufacturing process for Hyper**RAB** S/D has been validated in laboratory studies. Human Immunodeficiency Virus, Type 1(HIV-1), was chosen as the relevant virus for blood products; Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) was chosen to model Hepatitis C virus; Pseudorabies virus (PRV) was chosen to model Hepatitis B virus and the Herpes viruses; and Reo virus type 3 (Reo) was chosen to model non-enveloped viruses and for its resistance to physical and chemical inactivation. Significant removal of model enveloped and non-enveloped viruses is seen in the Fraction II + IIIW to Effluent III step and significant removal of PRV and Reo virus is also seen in the Effluent III to Filtrate III step. Significant inactivation of enveloped viruses is achieved at the time of treatment of solubilized Cohn Fraction II with solvent/detergent.

STORAGE

Hyper**RAB** S/D should be stored under refrigeration (2–8°C, 36–46°F). Do not freeze. Solution that has been frozen should not be used. Do not use beyond the expiration date. The vials are single use. Once entered, discard any unused contents.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Hyper**RAB** S/D is packaged in 2 mL and 10 mL single use vials with an average potency value of 150 international units per mL (IU/mL) based on the U.S. Standard Rabies Immune Globulin. The 2 mL vial contains a total of 300 IU which is sufficient for a child weighing 15 kg. The 10 mL vial contains a total of 1500 IU which is sufficient for an adult weighing 75 kg.

LIMITED WARRANTY

A number of factors beyond our control could reduce the efficacy of this product or even result in an ill effect following its use. These include improper storage and handling of the product after it leaves our hands, diagnosis, dosage, method of administration, and biological differences in individual patients. Because of these factors, it is important that this product be stored properly and that the directions be followed carefully during use.

No warranty, express or implied, including any warranty of merchantability or fitness is made. Representatives of the Company are not authorized to vary the terms or the contents of the printed labelling, including the package insert for this product, except by printed notice from the Company's headquarters. The prescriber and user of this product must accept the terms hereof.

REFERENCES

1. Baltazard M, Bahmanyar M, Ghodssi M, et al: Essai pratique du sérum antirabique chez les mordus par loups enragés. *Bull WHO* 13:747-72, 1955.
2. Habel K, Koprowski H: Laboratory data supporting the clinical trial of antirabies serum in persons bitten by a rabid wolf. *Bull WHO* 13:773-9, 1955.
3. Selimov M, Boltucij L, Semenova E, et al: [The use of antirabies gamma globulin in subjects severely bitten by rabid wolves or other animals.] *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol (Praha)* 3:168-80, 1959.
4. Atanasiu P, Bahmanyar M, Baltazard M, et al: Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons. *Bull WHO* 14:593-611, 1956.
5. Atanasiu P, Bahmanyar M, Baltazard M, et al: Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons: Part II. *Bull WHO* 17:911-32, 1957.
6. Atanasiu P, Cannon DA, Dean DJ, et al: Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine innoculations in non-exposed persons: Part 3. *Bull WHO* 25:103-14, 1961.
7. Atanasiu P, Dean DJ, Habel K, et al: Rabies neutralizing antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in non-exposed persons: Part 4. *Bull WHO* 36:361-5, 1967.
8. Cabasso VJ, Looftbourow JC, Roby RE, et al: Rabies immune globulin of human origin: preparation and dosage determination in non-exposed volunteer subjects. *Bull WHO* 45:303-15, 1971.
9. Looftbourow JC, Cabasso VJ, Roby RE, et al: Rabies immune globulin (human): clinical trials and dose determination. *JAMA* 217(13): 1825-31, 1971.
10. Plotkin SA: New rabies vaccine halts disease—without severe reactions. *Mod Med* 45(20):45-8, 1977.
11. Plotkin SA, Wiktor TJ, Koprowski H, et al: Immunization schedules for the new human diploid cell vaccine against rabies. *Am J Epidemiol* 103(1):75-80, 1976.
12. Hafkin B, Hattwick MA, Smith JS, et al: A comparison of a WI-38 vaccine and duck embryo vaccine for preexposure rabies prophylaxis. *Am J Epidemiol* 107(5):439-43, 1978.
13. Kuwert EK, Marcus I, Höher PG: Neutralizing and complement-fixing antibody responses in pre- and post-exposure vaccinees to a rabies vaccine produced in human diploid cells. *J Biol Stand* 4(4):249-62, 1976.
14. Grandien M: Evaluation of tests for rabies antibody and analysis of serum responses after administration of three different types of rabies vaccines. *J Clin Microbiol* 5(3):263-7, 1977.
15. Kuwert EK, Marcus I, Werner J, et al: Postexpositionelle Schutzimpfung des Menschen gegen Tollwut mit einer neu-entwickelten Gewebekulturvakzine (HDCS-Impfstoff). *Zentralbl Bakteriol [A]* 239(4):437-58, 1977.
16. Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, et al: Successful protection of humans exposed to rabies infection: postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. *JAMA* 236(24):2751-4, 1976.
17. American Society of Hospital Pharmacists: *Serums* 80:04, 1983.
18. Rubin RH, Sikes RK, Gregg MB: Human rabies immune globulin. Clinical trials and effects on serum anti-globulins. *JAMA* 224:871-4, 1973.
19. Canadian Immunization Guide. Recommendations of the National Advisory Committee on Immunization. Fifth Edition, 1998.
20. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Rabies prevention - United States, 1999. *MMWR* 48 (RR-1): 1-21, 1999.
21. Reid-Sanden FL, Dobbins JG, Smith JS, et al: Rabies surveillance in the United States during 1989. *J Am Vet Med Assoc* 197(12):1571-83, 1990.
22. Fishbein DB, Belotto AJ, Pacer RE, et al: Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1971-1984: increased cases in the woodchuck *(Marmota monax)* in mid-Atlantic states. *J Wildl Dis* 22(2):151-5, 1986.
23. Hattwick MAW: Human rabies. *Public Health Rev* 3(3):229-74, 1974.
24. Epidemiologic Notes and Reports: Human Rabies—California, 1994. *MMWR* 43(25):455-457, 1994.
25. Garner JS, Simmons BP: Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control* 4(4 Suppl):245-325, 1983.
26. Fudenberg HH: Sensitization to immunoglobulins and hazards of gamma globulin therapy. In: Merler E (ed.): Immunoglobulins: biologic aspects and clinical uses. Washington, DC, Nat Acad Sci, 1970, pp 211-20.
27. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): General recommendations on immunization. *MMWR* 38(13):205-14; 219-27, 1989.

GRIFOLS

Grifols Therapeutics Inc.
Imported and Distributed by:
Grifols Canada Ltd.
5060 Spectrum Way, Suite 405
Mississauga, Ontario L4W 5N5

08941264 (Rev. January 2012)