

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zutectra 500 UI solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue pré-remplie de 1 ml contient l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B 500 UI.

Protéine d'origine humaine 150 mg/ml, dont au moins 96 % sont de l'IgG, avec une teneur en anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs) de 500 UI/ml.

Répartition des sous-classes d'IgG :

IgG1 : 59 %

IgG2 : 35 %

IgG3 : 3 %

IgG4 : 3 %

La teneur en IgA est au max. de 6 000 microgrammes/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est limpide et jaune pâle ou brun clair.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. Les résultats de tests effectués au moins 3 mois avant la THO doivent avoir confirmé que les patients sont négatifs pour l'ADN du VHB, et ces patients doivent être négatifs pour l'Ag HBs avant le début du traitement.

L'utilisation concomitante d'agents virostatiques adéquats doit être envisagée comme prophylaxie standard de la réinfection par le virus de l'hépatite B.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les adultes négatifs pour l'ADN du VHB au moins une semaine après la transplantation hépatique, injections sous-cutanées de Zutectra, chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des taux sériques résiduels d'anti-HBs.

Avant l'instauration du traitement sous-cutané par Zutectra, les taux sériques d'anti-HBs doivent être stabilisés à un niveau adéquat par une immunoglobuline de l'hépatite B administrée par voie intraveineuse jusqu'à atteindre un taux supérieur ou égal à 300–500 UI/l afin d'assurer la couverture en anti-HBs adéquate pendant la transition de l'administration intraveineuse à l'administration sous-cutanée. Les taux d'anticorps doivent être maintenus > 100 UI/l chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB et l'Ag HBs.

La dose peut être déterminée de manière individuelle et adaptée à partir d'injections sous-cutanées de 500 UI et jusqu'à 1 000 UI/semaine (dans des cas exceptionnels, jusqu'à 1 500 UI), administrées chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des concentrations sériques d'anti-HBs et selon l'estimation du médecin responsable du traitement. Des taux d'anticorps > 100 UI/l doivent être maintenus.

Les taux sériques d'anticorps anti-HBs des patients doivent être surveillés régulièrement. Les taux sériques d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés au moins toutes les 2 à 4 semaines, selon l'estimation du médecin responsable du traitement, pendant au moins six mois.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation d'immunoglobuline de l'hépatite B chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée exclusivement.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

L'injection du médicament par le patient ou par un soignant dans le cadre d'un traitement à domicile nécessite un apprentissage assuré par un médecin expérimenté dans la formation des patients pour le traitement à domicile. Le patient ou le soignant recevra des instructions sur les techniques d'injection, la manière de remplir le journal de traitement et les mesures à prendre en cas d'événements indésirables graves. Une période de surveillance suffisante avec des taux sériques minimaux stables d'anti-HBs > 100 UI/l, ainsi qu'un schéma posologique fixe sont nécessaires : le schéma de contrôle des taux sériques d'anti-HBs des patients (voir ci-dessus) doit être scrupuleusement respecté. En outre, le patient ou le soignant doit respecter la technique d'injection et le schéma posologique afin d'assurer des taux sériques minimaux d'anti-HBs > 100 UI/l après des périodes prolongées entre les contrôles des taux.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux immunoglobulines humaines.

Zutectra ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient de s'assurer que Zutectra n'est pas administré dans un vaisseau sanguin, à cause du risque de choc.

Si le receveur est porteur d'AgHBs, l'administration de ce médicament n'apportera aucun bénéfice.

Il n'existe pas de données concernant l'efficacité de la prophylaxie post-exposition.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité réelle sont rares.

Zutectra contient une petite quantité d'IgA. Les personnes qui présentent un déficit en IgA peuvent potentiellement développer des anticorps anti-IgA et présenter des réactions anaphylactiques après administration de composants sanguins contenant des IgA. Le médecin doit par conséquent soupeser les bénéfices du traitement par Zutectra en regard du risque potentiel de réaction d'hypersensibilité.

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine contre l'hépatite B peut induire une baisse de la pression artérielle accompagnée d'une réaction anaphylactique, même chez les patients ayant toléré un traitement antérieur par immunoglobuline humaine.

Les complications potentielles peuvent souvent être évitées si l'on s'assure que les patients :

- ne sont pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en injectant lentement le produit au début ;
- sont étroitement surveillés afin de déceler tout symptôme durant l'injection. En particulier, les patients n'ayant jamais reçu d'immunoglobulines humaines normales (patients naïfs), les patients traités auparavant par un autre produit ou ayant reçu leur injection précédente depuis un long moment, doivent être placés sous surveillance pendant la première injection et pendant la première heure suivant la première injection afin de déceler tout signe potentiel de réaction indésirable. Tous les autres patients doivent être surveillés durant au moins les 20 minutes suivant l'administration.

La suspicion de réactions de type allergique ou anaphylactique impose l'arrêt immédiat de l'injection. En cas de choc, un traitement médical standard du choc doit être instauré.

Interférence avec les tests sérologiques

Après l'injection d'immunoglobuline, l'élévation transitoire des taux de divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut entraîner des résultats faux positifs aux tests sérologiques.

La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires, p. ex. A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques ciblant les anticorps érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TDA, test de Coombs direct).

Agents transmissibles

Les mesures standard de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humains comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma et l'inclusion dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces d'inactivation/d'élimination virale. Cependant, l'éventualité de la transmission d'agents infectieux ne peut être entièrement exclue dans le cas de l'administration de médicaments issus de sang ou de plasma humains. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et à d'autres types d'agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) et contre le virus de l'hépatite A non enveloppé. Les mesures prises peuvent être d'une efficacité limitée contre des virus non enveloppés tels que le parvovirus B19.

Une expérience clinique rassurante tend à confirmer que le virus de l'hépatite A ou le parvovirus B19 ne sont pas transmis avec les immunoglobulines et il semble également que la teneur en anticorps contribue largement à la sécurité virale.

Il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro du lot du médicament lors de chaque administration de Zuteetra chez un patient afin de pouvoir relier le patient et le numéro du lot du médicament. Cette recommandation s'applique également à la consignation des informations dans le journal du traitement pendant l'auto-administration du médicament dans le cadre d'un traitement à domicile.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à base de virus vivants atténués

L'administration d'immunoglobulines peut interférer avec le développement d'une réponse

immunitaire aux vaccins à base de virus vivants atténués, tels que la rubéole, les oreillons, la rougeole et la varicelle, durant une période de 3 mois. Après administration de ce médicament, un délai d'au moins 3 mois doit être respecté avant la vaccination par des vaccins à base de virus vivants atténués.

L'immunoglobuline humaine anti-hépatite B doit être administrée trois à quatre semaines après la vaccination par un vaccin à base de virus vivants atténués ; au cas où l'administration d'immunoglobuline humaine anti-hépatite B serait indispensable dans les trois à quatre semaines qui suivent la vaccination, une revaccination doit être effectuée trois mois après administration de l'immunoglobuline humaine anti-hépatite B.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi de ce médicament durant la grossesse chez la femme n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées et le produit ne doit donc être administré qu'avec précaution aux femmes enceintes. L'expérience clinique acquise concernant les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, le fœtus ou le nouveau-né.

Allaitement

La sécurité d'emploi de ce médicament durant l'allaitement n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées et le produit ne doit donc être administré qu'avec précaution aux femmes allaitantes.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée concernant la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'immunoglobuline de l'hépatite B n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des effets indésirables (EI) sont d'intensité légère à modérée. Dans des cas isolés, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer un choc anaphylactique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre de 4 810 administrations sous-cutanées de Zutectra durant quatre essais cliniques terminés et de 1 006 administrations durant une étude de sécurité post-AMM non interventionnelle (étude PASS).

Les EI rapportés dans quatre essais sont récapitulés et classés ci-dessous selon les catégories de classes de systèmes d'organes MedDRA et selon leur fréquence. La fréquence par injection a été évaluée en utilisant les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets ont été groupés par classes de systèmes d'organes suivant les rubriques médicales appropriées.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Rare*

Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	Rare*
Affections du système nerveux	Céphalées	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations, inconfort cardiaque	Rare*
Affections vasculaires	Hypertension	Rare*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée	Rare*
Affections gastro-intestinales	Douleurs épigastriques	Peu fréquent
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés	Prurit, rash	Rare*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires	Rare*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Fréquent
	Épuisement, fatigue	Rare*
* cas isolés signalés		

Description d'effets indésirables particuliers

Les réactions au site d'injection comprennent des effets de type douleur, urticaire au site d'injection, hématome et érythème.

Effets indésirables observés avec d'autres préparations d'immunoglobuline humaine

Les immunoglobulines normales peuvent provoquer occasionnellement des réactions indésirables telles que des frissons, des céphalées, une fièvre, des vomissements, des réactions allergiques, des nausées, une arthralgie, une pression artérielle basse et des douleurs lombaires modérées.

Les immunoglobulines humaines normales peuvent, dans de rares cas, provoquer une chute soudaine de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Réactions locales au site d'injection

Gonflement, endolorissement, rougeur, induration, échauffement local, démangeaisons, contusion et éruption cutanée.

Pour les informations concernant le risque d'infection, voir la rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les conséquences du surdosage ne sont pas connues.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunsérums et immunoglobulines, immunoglobulines spécifiques, Code ATC: J06BB04

L'immunoglobuline de l'hépatite B contient principalement des immunoglobulines G (IgG) avec une teneur élevée en anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBs).

Efficacité et sécurité clinique

L'essai clinique prospectif, ouvert, à 1 bras a inclus 23 receveurs de greffes du foie qui avaient reçu une prophylaxie par administration intraveineuse d'immunoglobuline de l'hépatite B et qui sont passés ensuite à l'administration sous-cutanée de Zutectra. La dose sous-cutanée hebdomadaire était de 500 UI pour les patients ayant un poids corporel < 75 kg (une augmentation de la dose jusqu'à 1 000 UI était autorisée si celle-ci était nécessaire sur le plan médical afin de maintenir un taux de sécurité > 100 UI) et de 1 000 UI pour les patients ayant un poids corporel ≥ 75 kg. 2 patients ont reçu une dose supérieure et 2 autres patients ont reçu une dose inférieure à celles recommandées par le schéma posologique basé sur le poids corporel. Des taux sériques minimaux d'anti-HBs de 100 UI/l et plus (critère principal d'efficacité) ont été maintenus chez tous les patients pendant les 18 à 24 semaines de l'essai. La marge de sécurité de > 100 UI/l est le taux généralement admis pour une prévention efficace de la réinfection par le VHB chez les patients transplantés hépatiques à risque. Aucun patient n'a présenté de réinfection par le VHB. L'auto-administration était réalisable pour la plupart des patients.

Les taux moyens sériques d'anti-HBs avant le changement étaient de 393 ± 139 UI/l. Tous les patients ont reçu un médicament antiviral.

En utilisant la méthode de Clopper et Pearson, le taux d'échec obtenu après 18 semaines a été de 0 % pour les patients de la population en intention de traiter (IC à 95 % : 0-14,8 %). Un taux d'échec de 0 % a également été constaté pour la phase d'extension facultative (semaine 24) (IC à 95 % : 0-20,6 %).

L'essai clinique ouvert, prospectif, à bras unique avait pour objectif d'évaluer la faisabilité de l'auto-administration à domicile (y compris l'observance), l'efficacité et la sécurité de l'administration sous-cutanée de Zutectra au sein d'une population de patients stables au cours d'un traitement à long terme pour la prévention de la réinfection d'un foie transplanté chez 66 patients. Tous les patients inclus dans cette étude devaient suivre une période de formation d'au moins 29 jours et l'auto-administration à domicile pouvait débuter au plus tôt au 36^e jour. À l'exception de 6 patients qui se sont retirés avant le 36^e jour, tous les patients ont réussi à pratiquer l'auto-administration à l'hôpital et à domicile jusqu'au terme de la période de traitement. Aucun patient n'a quitté prématurément l'étude en raison d'un manque de faisabilité de l'auto-administration à domicile. Pendant les 48 semaines de la phase de traitement, des taux sériques constants d'anticorps anti-HBs ≥ 100 UI/l ont été mesurés chez tous les patients à chaque évaluation, avec des valeurs moyennes de $312,0 \pm 103,5$ UI/l à la fin de la période de traitement. Au total, 53/66 patients (80,3 %) ont reçu un traitement antiviral et 13 patients ont reçu une monothérapie par Zutectra pendant cette étude. Aucune réinfection par l'hépatite B n'a été signalée et aucun patient n'a été testé positif à l'AgHBs pendant la période de traitement de 48 semaines. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé en lien avec le traitement de l'étude. Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude.

L'objectif de l'étude clinique réalisée en ouvert, prospective, à bras unique, était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Zutectra pour la prévention d'une réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) survenant au moins une semaine après une transplantation hépatique orthotopique chez des patients négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB. Au moment de la transplantation, 21 patients (42,9 %) ont présenté un test positif pour le VHD, les patients positifs pour le VIH ou le VHC étant exclus de l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu des injections sous-cutanées de Zutectra de 500 UI (1 ml) ou 1 000 UI (2 ml) (dans des cas exceptionnels, adaptation de la dose jusqu'à 1 500 UI) chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des taux sériques résiduels d'anti-HBs. La durée du traitement individuel par patient était prévue pour être de maximum 24 semaines après la transplantation. Aucun échec du traitement n'a été relevé pendant les 6 mois de l'étude. Des concentrations sériques d'anticorps HBs supérieures aux taux résiduels minimaux de sécurité (c.-à-d.

taux ≥ 100 UI/l) ont été mesurées chez tous les patients à tous les points temporels, indépendamment du type d'administration (par l'investigateur, le soignant ou en auto-injection), du schéma posologique (500 UI, 1 000 UI, 1500 UI) ou des intervalles entre les administrations. Aucun signe clinique de réinfection par le virus de l'hépatite B n'a été observé et aucun patient n'a présenté un test positif pour l'Ag HBs ou l'ADN du VHB au cours de l'étude, ce qui confirme qu'une protection efficace contre la réinfection par le virus de l'hépatite B était conférée par l'administration sous-cutanée de Zutectra dans le cadre du traitement combiné par agents virostatiques contre le VHB, 8 à 18 jours après la transplantation hépatique orthotopique. Un effet indésirable non grave a été signalé et associé au traitement par Zutectra (hématome au site d'injection). Aucun cas fatal n'a été observé pendant l'étude.

L'étude de sécurité post-AMM non interventionnelle (PASS 978) a recruté 61 patients adultes ayant bénéficié, 6 mois auparavant, d'une transplantation de foie due à une insuffisance hépatique induite par l'hépatite B. L'étude avait pour objectif d'évaluer le niveau d'observance chez des patients utilisant Zutectra par voie sous-cutanée en auto-administration à domicile dans le cadre d'une prévention de la réinfection par l'hépatite B. Les patients devaient être traités par Zutectra conformément aux informations et à la posologie indiquées dans le RCP. L'observance a pu être établie sur la base des taux sériques d'anti-HBs mesurés chez 57 patients (sur 61) (93 %) pour lesquels aucune valeur n'a été inférieure à 100 UI/l avec un taux sérique moyen d'anti-HBs mesuré à la dernière visite de 254,3 UI/l. Au total, 42/61 patients (68,9 %) ont reçu un traitement antiviral et 19 patients ont reçu une monothérapie par Zutectra pendant cette étude. Aucun échec thérapeutique, défini sur la base de taux positifs d'ADN du VHB et d'AgHBs, n'a été observé sur l'ensemble de la période d'étude. Aucune réinfection n'a été observée. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Zutectra est absorbé lentement dans la circulation du receveur et atteint sa concentration maximum au bout de 2 à 7 jours.

Biotransformation

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

Élimination

Zutectra a une demi-vie d'environ 3 à 4 semaines. Cette demi-vie peut varier d'un patient à l'autre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des constituants naturellement présents dans le corps humain. Par conséquent, les études de toxicité réalisées sur des espèces hétérologues ne sont pas pertinentes.

Dans un essai de tolérance locale mené sur des lapins, aucune irritation attribuable à Zutectra n'a été mise en évidence.

Aucun autre essai non-clinique n'a été réalisé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Aucune autre préparation ne doit être ajoutée à la solution de Zutectra, car tout changement de la concentration des électrolytes ou du pH pourrait provoquer la précipitation ou la dénaturation des protéines.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La solution doit être administrée immédiatement après ouverture de la seringue.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un ml de solution en seringue pré-remplie (verre de type I) munie d'un bouchon (bromobutyle) et d'un opercule (caoutchouc bromobutyle).

Boîte de cinq seringues sous emballage thermoformé.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être amené à température ambiante (approximativement 23° C à 27° C) avant utilisation.

La couleur de la solution peut varier d'incolore à jaune pâle, et jusqu'à brun clair.

Les solutions troubles ou qui présentent des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
D-63303 Dreieich
Allemagne
Tél. : + 49 6103 801-0
Fax : + 49 6103 801-150 / +49 6103 801-727

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/600/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

30/11/2009 / 16/09/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.