MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

AVAXIM^{MD} - Pédiatrique

Vaccin inactivé contre l'hépatite A

Suspension injectable (80 U/0,5 mL)

(Pour une immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite A)

Code ATC : J07BC02

Fabriqué par :

Sanofi Pasteur SA

Lyon, France

Distribué par :

Sanofi Pasteur Limited

Toronto, Ontario, Canada

Contrôle # : 187369 **Date d'approbation : 02 Octobre 2015**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION.....3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS 5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....9
SURDOSAGE.....10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 11
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 13
ESSAIS CLINIQUES 13
RÉFÉRENCES 18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....20

AVAXIM[MD] - Pédiatrique
Vaccin inactivé contre l'hépatite A

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration

Injection intramusculaire.

Présentation/Concentration

Suspension injectable.

Chaque dose de 0,5 mL est formulée pour contenir :

Principe Actif

Virus inactivé de l'hépatite A (souche GBM) – 80 unités (U) d'antigène

Ingrédients non médicinaux cliniquement importants

Excipients : 2-phénoxyéthanol, formaldéhyde, hydroxyde d'aluminium (exprimé en tant qu'aluminium), milieu 199 Hanks, polysorbate 80.

Résidus du processus de fabrication : néomycine.

Pour obtenir une liste complète, se reporter à la section PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

AVAXIM[MD] - Pédiatrique [vaccin inactivé contre l'hépatite A] se présente sous la forme d'une suspension stérile, blanchâtre et trouble. L'ingrédient actif est un virus purifié de l'hépatite A (VHA), inactivé à l'aide de formaldéhyde, obtenu à partir de la souche GBM cultivée sur des cellules diploïdes humaines MRC-5. Le VHA est adsorbé sur de l'aluminium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AVAXIM[MD] - Pédiatrique est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection causée par le VHA chez les enfants âgés de 12 mois à 15 ans inclus. AVAXIM[MD] - Pédiatrique peut être utilisé pour une première vaccination ou une vaccination de rappel à la suite d'une primovaccination avec AVAXIM[MD] - Pédiatrique ou d'autres vaccins similaires contre l'hépatite A. (1) (2) (3)

Le CCNI (Comité consultatif national de l'immunisation) encourage toutes les personnes qui désirent diminuer leur risque de contracter le VHA à se faire vacciner. (4)

AVAXIM^{MD} - Pediatrique est recommandée dans les cas suivants : (5)

1) Immunisation pré-exposition des personnes à risque élevé d'une infection ou d'une grave hépatite A (HA).
   - Les personnes (y compris le personnel militaire ou les travailleurs humanitaires) qui partent vers des destinations où l'hépatite A est endémique, ou les immigrants de ces régions.
   - Les contacts familiaux ou les proches des enfants adoptés de pays où l'HA est endémique.
   - Les populations ou les collectivités exposées à un risque d'éclosion d'HA ou dans lesquelles l'HA est fortement endémique.
   - Les personnes dont les habitudes de vie les exposent à un risque d'infection, notamment les utilisateurs de drogues illicites et les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HRSH).
   - Personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique, quelle qu'en soit la cause, car leur maladie peut s'aggraver en cas d'infection.
   - Les personnes souffrant d'hémophilie A ou B qui reçoivent des facteurs de coagulation dérivés du plasma.
   - Personnes qui manipulent des primates non humains et travailleurs du secteur de la recherche qui risquent d'être exposés au virus HA.
2) Immunisation post-exposition des personnes qui ont des contacts familiaux ou les proches de cas d'hépatite A avérés ou suspects.

Toutes les recommandations à ce jour du CCNI peuvent être consultées sur :
http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepa-fra.php#post

Lutte contre les éclosions (4)

AVAXIM^{MD} - Pédiatrique devrait être utilisé dans le cadre d'une intervention coordonnée de santé publique contre les éventuelles éclosions d'hépatite A au sein de la collectivité, des établissements (maisons de correction, institutions pour les personnes présentant un retard de développement, etc.), ainsi que pour les éclosions associées à des personnes infectées manipulant des aliments.

Usage pédiatrique

AVAXIM^{MD} - Pédiatrique n'est pas indiqué pour l'immunisation des sujets âgés de moins de 12 mois ou de 16 ans et plus.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Tout antécédent de réaction d'hypersensibilité systémique à l'un des composants d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique, ou de réaction ayant engagé le pronostic vital à la suite d'une administration antérieure de ce vaccin ou d'un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants constitue une contre-indication à cette vaccination (4) (Voir la section RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'administrer AVAXIM[MD] - Pédiatrique, les professionnels de la santé doivent informer le patient à immuniser, ou son parent ou tuteur, des avantages et des risques associés à la vaccination, se renseigner sur l'état de santé récent du patient, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux ainsi que toute contre-indication à la vaccination. Ils doivent par ailleurs se conformer à toutes les exigences locales relatives aux informations à fournir au patient ou à son parent ou tuteur avant la vaccination.

Compte tenu de la période d'incubation de l'hépatite A, il se peut que l'infection soit présente en l'absence de signe clinique au moment de la vaccination. On ignore si AVAXIM[MD] - Pédiatrique pourra prévenir l'hépatite A dans un tel cas.

La séropositivité au VHA ne constitue pas une contre-indication. (6)

Une syncope (évanouissement) peut survenir après ou même avant l'administration de tout vaccin. Il s'agit d'une réaction psychogène à l'injection à l'aide d'une aiguille. Des mesures doivent être prises pour prévenir les lésions attribuables à une chute ou à une syncope.

Précautions liées à la voie d'administration : ne pas administrer AVAXIM[MD] - Pédiatrique par injection intravasculaire. Ne pas administrer par voie intradermique.

AVAXIM[MD] - Pédiatrique ne doit pas être administré au niveau des fesses.

Maladie fébrile ou aiguë : en cas de maladie aiguë ou fébrile, il convient de reporter la vaccination. (7) Cependant, une maladie qui ne s'accompagne que d'une faible fièvre ne constitue généralement pas une raison suffisante pour reporter la vaccination.

Protection

AVAXIM[MD] - Pédiatrique ne protège pas contre l'infection causée par le virus de l'hépatite B, par le virus de l'hépatite C, par le virus de l'hépatite D, par le virus de l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes hépatiques autres que le virus de l'hépatite A.

Comme dans le cas de tout vaccin, il est possible qu'AVAXIM[MD] - Pédiatrique ne protège pas 100 % des individus vaccinés.

Hématologiques

Étant donné qu'une injection intramusculaire est susceptible d'entraîner la formation d'un hématome au niveau du site d'injection chez les personnes souffrant de troubles sanguins tels que l'hémophilie ou la thrombocytopénie, ou chez les personnes traitées par un anticoagulant, il convient d'éviter d'administrer AVAXIM[MD] - Pédiatrique par cette voie, sauf si les avantages escomptés l'emportent sur le risque encouru. Si l'on décide d'administrer un quelconque produit par injection intramusculaire à de tels patients, on procédera avec précaution en prenant des mesures pour éviter le risque de formation d'un hématome après l'injection.

Dans des circonstances exceptionnelles (par exemple, chez les patients atteints d'une thrombocytopénie ou présentant un risque d'hémorragie), le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée ; toutefois, cette procédure peut être associée à un risque plus élevé de réaction locale, y compris de nodule au niveau du point d'injection. (4) (8) (9)

Immunitaires

Il convient d'évaluer la possibilité de réactions allergiques chez les personnes sensibles aux composants du vaccin. Une réaction d'hypersensibilité peut survenir après l'utilisation d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique même chez des personnes n'ayant pas d'antécédent d'hypersensibilité aux composants du produit (voir la section PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.)

Comme avec tout autre produit, il convient de disposer d'une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1 000) et d'autres agents appropriés, à utiliser immédiatement en cas de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë. (4) Les prestataires de soins de santé doivent bien connaître les dernières recommandations en matière de prise en charge initiale de l'anaphylaxie hors milieu hospitalier, y compris une assistance respiratoire adaptée. (4) Pour obtenir des instructions concernant le dépistage et le traitement des réactions anaphylactiques, se reporter à la dernière édition du Guide canadien d'immunisation ou visiter le site Web de Santé Canada.

Il est possible que les personnes immunodéprimées (en raison d'une maladie ou d'un traitement) n'obtiennent pas la réponse immunitaire attendue. Dans la mesure du possible, il conviendra de reporter leur vaccination jusqu'à l'arrêt de tout traitement immunosuppresseur. (4) En revanche, la vaccination des personnes souffrant d'immunodéficience chronique - comme par exemple une infection par le VIH - est recommandée, même si la réponse aux anticorps risque d'être limitée. (4) (7)

Femmes enceintes

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec AVAXIM[MD] - Pédiatrique.

Peu de données sont disponibles concernant l'emploi de ce vaccin chez la femme enceinte. Par conséquent, son administration au cours de la grossesse est déconseillée. AVAXIM[MD] - Pédiatrique ne doit être administré à une femme enceinte que si cela est manifestement nécessaire et seulement après évaluation des risques et des bénéfices.

Femmes qui allaitent

On ignore si le vaccin est excrété dans le lait maternel humain. Il convient donc de faire preuve de précautions lors de l'administration d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique à une femme qui allaite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables signalés lors d'essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions extrêmement variables, les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques menés sur un vaccin ne peuvent pas être comparés directement à ceux constatés avec un autre vaccin et sont également susceptibles de ne pas refléter les taux observés en pratique. Les informations relatives aux effets indésirables observés lors d'essais cliniques peuvent cependant s'avérer utiles pour identifier les événements indésirables qui semblent être liés à l'utilisation du vaccin et pour en estimer la fréquence.

Dans quatre essais cliniques au cours desquels plus de 3 500 enfants âgés de 12 mois à 15 ans (administration d'environ 7 000 doses) ont reçu AVAXIM[MD] - Pédiatrique, les effets indésirables étaient généralement bénins et demeuraient limités aux quelques jours suivant la vaccination et se résorbaient d'eux-mêmes. (8) (10) (11) Un moindre nombre de réactions ont été observées chez les enfants plus jeunes (âgés de 12 mois à 4 ans) par rapport aux enfants plus âgés (de 9 à 15 ans). Des effets secondaires ont été signalés moins fréquemment après la dose de rappel qu'après la première dose.

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans les 7 jours suivant l'administration d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique (8)

Réaction	Dose initiale (%) N = 2 363	Dose de rappel (%) N = 2 294
Réactions locales	12,0	9,0
Douleur	8,7	7,6
Rougeur	2,5	1,4
Hématome	1,4	0,8
Induration/œdème	1,5	0,6
Prurit	0,1	0
Réactions systémiques	11,3	6,5
Fièvre (> 37,5 °C sous l'aisselle)	2,5	1,1
Asthénie/somnolence	1,9	1,0
Céphalées*	5,4	2,7
Myalgie/arthralgie*	3,9	2,4
Troubles gastro-intestinaux	4,0	2,0
Changements de comportement	3,4	2,2
Problèmes de peau	0,4	0,04

* réaction enregistrée uniquement chez les sujets âgés d'au moins 4 ans

AVAXIM[MD] - Pédiatrique a été aussi bien toléré par les sujets séropositifs au VHA que par les sujets séronégatifs.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les autres événements indésirables suivants ont également été spontanément signalés depuis la commercialisation d'AVAXIM [MD]- Pédiatrique. Étant donné que ces événements ont été déclarés volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin. La décision de mentionner ces événements dans la notice a été motivée par un ou plusieurs des facteurs suivants : 1) la gravité de l'événement; 2) la fréquence de sa déclaration; 3) la solidité du lien de causalité avec AVAXIM[MD]- Pédiatrique.

Troubles du système nerveux

Syncope vasovagale

Conformément aux exigences locales, les médecins, le personnel infirmier et les pharmaciens doivent signaler toute réaction indésirable survenant peu de temps après l'administration du produit au service de pharmacovigilance international de Sanofi Pasteur Limited, à l'adresse 1755 Steeles Avenue West, Toronto, ON, M2R 3T4, Canada. Il est également possible de joindre ce service au 1-888-621-1146 (téléphone) ou au 416-667-2435 (fax).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions entre le vaccin et certains médicaments

Les traitements immunosuppresseurs peuvent perturber le développement de la réaction immunitaire attendue. (Se reporter à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.) Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue à ce jour.

Administration concomitante d'autres vaccins

Il est possible d'administrer AVAXIM[MD] - Pédiatrique en même temps qu'une immunoglobuline, en des points distincts et avec des seringues différentes. Les taux de séroconversion ne sont pas modifiés, mais les titres d'anticorps risquent d'être plus faibles qu'après la vaccination avec le vaccin seul. (12)

Le vaccin étant inactivé, l'administration concomitante d'autres vaccins en d'autres points d'injection ne devrait pas avoir d'effet sur les réponses immunitaires.

AVAXIM[MD] - Pédiatrique peut être administré en concomitance avec un vaccin trivalent vivant atténué contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (RRO). (13) (14)

Les vaccins administrés simultanément doivent être injectés en des points distincts et à l'aide de seringues différentes.

AVAXIM[MD] - Pédiatrique ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions parentérales dans une même seringue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

AVAXIM[MD] - Pédiatrique devrait être administré en une injection d'une dose (0,5 mL) par voie intramusculaire.

Pour une première vaccination, une seule dose est injectée ; une dose de rappel est ensuite administrée 6 à 36 mois plus tard, afin d'assurer une protection à long terme. (15)

Administration

Avant toute utilisation, examiner le vaccin pour y déceler la présence éventuelle de particules étrangères et/ou d'une coloration anormale. (Se reporter à la section DESCRIPTION.) Si tel est le cas, ne pas administrer le produit.

Bien agiter la seringue pré-remplie jusqu'à obtenir une suspension uniforme et trouble.

AVAXIM[MD] - Pédiatrique peut se présenter sous l'une des trois formes suivantes : une seringue pré-remplie accompagnée de deux aiguilles au choix, une seringue pré-remplie munie d'une aiguille ou un flacon de 10 doses.

Dans le cas de la seringue fournie avec deux aiguilles, en sélectionner une de longueur appropriée afin de permettre l'administration intramusculaire du vaccin. Retirer le capuchon de la seringue, sortir l'aiguille choisie de la plaquette thermoformée et la fixer à l'extrémité de la seringue pré-remplie.

Dans le cas de la seringue déjà munie d'une aiguille, le vaccin est prêt à l'emploi.

Afin d'éviter la transmission de maladies, utiliser une aiguille et une seringue stérile distincte ou un kit stérile à usage unique pour chaque patient. Pour prélever une dose d'un flacon muni d'un bouchon, ne pas retirer le bouchon ni le joint métallique le maintenant en place. Lors du prélèvement de chaque dose, il convient d'utiliser des techniques aseptiques. Ne pas reboucher les aiguilles ; les jeter conformément aux directives relatives aux déchets biologiques dangereux.

Administrer le vaccin **par voie intramusculaire** (IM). L'injection doit de préférence être réalisée dans le muscle deltoïde.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. En outre, il est primordial que le médecin ou l'infirmière inscrive les antécédents de vaccination dans le dossier médical permanent de chaque patient. Ce dossier permanent doit contenir le nom du vaccin, la date d'inoculation, la dose, le nom du fabricant et le numéro de lot.

SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage présumé, contactez le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le VHA est un virus à acide ribonucléique (ARN) de sérotype unique, de la famille des *Picornaviridae*. Le VHA est transmis par voie fécale-buccale, ce qui peut avoir lieu par contact étroit avec une personne infectée, par contamination de l'environnement ou des objets, ou par des aliments ou de l'eau contaminés. (5)

Mécanisme d'action

AVAXIM[MD] - Pédiatrique confère l'immunité contre l'infection par le VHA en induisant la production d'anticorps spécifiques anti-VHA.

Pharmacodynamique

Dans des études cliniques impliquant plus de 1 000 volontaires adultes, des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite A ont été obtenus après la première injection et plus de 95 % des sujets immunocompétents étaient protégés (titres supérieurs à 20 mUI/mL) 14 jours après la vaccination. Un mois après la première injection, 100 % des sujets étaient protégés. (8)

Dans des études cliniques sur l'immunogénicité menées auprès de 656 enfants âgés de 12 mois à 15 ans (inclusivement), les taux de séroconversion deux semaines après la vaccination se situaient entre 95,4 et 99,1 %, selon l'étude. Cent pour cent de ceux qui ont été testés 24 et 28 semaines après la vaccination présentaient des titres d'anticorps protecteurs. (8) (10) (11)

Durée de l'effet

Les titres d'anticorps anti-VHA protecteurs observés après la première dose d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique persistent pendant 36 mois et sont renforcés après une dose de rappel. (15) (16)

Aucune donnée sur la persistance à long terme des anticorps anti-VHA après la vaccination de rappel par AVAXIM[MD] - Pédiatrique n'est encore disponible. Les données publiées sur AVAXIM[MD] -Pédiatrique laissent cependant entendre que les anticorps anti-VHA persistent pendant plus de 10 ans après la vaccination de rappel chez les personnes en bonne santé. (17) (18) (19) (20) (21) Selon le CCNI, les modèles cinétiques de la baisse des anticorps consécutive à une vaccination contre l'hépatite A indiquent que les taux protecteurs d'anticorps anti-VHA pourraient se maintenir pendant au moins 20 ans. (4)

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 2 et 8 °C (35 à 46 °F). **Ne pas congeler.** En cas d'exposition au gel, jeter le produit. Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentations

AVAXIM[MD] - Pédiatrique se présente sous la forme d'une suspension stérile, blanchâtre et trouble.

Composition

Chaque dose (0,5 mL) est formulée pour contenir :

Principe actif

Virus inactivé de l'hépatite A, souche GBM	80 unités d'antigènes†

Autres ingrédients

Excipients

2-phénoxyéthanol	2,5 µL
Formaldéhyde	12,5 µg
Hydroxyde d'aluminium (exprimé en tant qu'aluminium)	0,15 mg
Milieu 199 Hanks‡ dans de l'eau pour injection	jusqu'à 0,5 mL
Polysorbate 80‡	≤ 750 µg

Résidus du processus de fabrication

La néomycine est présente en quantités infimes.

† En l'absence d'une référence internationale normalisée, la quantité d'antigène est exprimée à l'aide d'une référence interne.

‡ Le milieu 199 Hanks (sans rouge de phénol) est un mélange d'acides aminés, de sels minéraux, de vitamines et d'autres composants auxquels du polysorbate 80 est ajouté en guise de complément.

Conditionnement

Les têtes de pistons, le protège-aiguilles des seringues et les bouchons des flacons ne contiennent pas de latex (caoutchouc naturel).

AVAXIM[MD] - Pédiatrique se présente dans des boîtes contenant :

1 seringue de 0,5 mL (dose unique) munie d'une aiguille.

1 seringue de 0,5 mL (dose unique) fournie avec deux aiguilles (1 x 25G x 16 mm et 1 x 25G x 25 mm).

1 flacon de 10 doses.

Service d'information sur les vaccins : 1-888-621-1146 ou 416-667-2779. Horaires d'ouverture : de 7 h 30 à 19 h 30 (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Monographie complète du produit disponible sur demande ou en se rendant sur notre site www.sanofipasteur.ca

Les informations sur le produit sont celles valables en octobre 2015.

Fabriqué par :
Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Distribué par :
Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

R5-1015 Canada

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin inactivé contre l'hépatite A

Caractéristiques du produit

AVAXIM[MD] - Pédiatrique [vaccin inactivé contre l'hépatite A] se présente sous la forme d'une suspension stérile, blanchâtre et trouble de vaccin inactivé contre l'hépatite A.

L'ingrédient actif est un virus purifié de l'hépatite A (VHA), inactivé à l'aide de formaldéhyde, obtenu à partir de la souche GBM cultivée sur des cellules diploïdes humaines MRC-5. Le VHA est adsorbé sur de l'aluminium. Chaque dose (0,5 mL) de vaccin inactivé contre l'hépatite A contient 80 unités d'antigènes (en l'absence d'une référence internationale normalisée, le contenu de l'antigène est exprimé à l'aide d'une référence interne).

ESSAIS CLINIQUES

Tableau 2 : Résumé des données démographiques et conception des essais menés sur AVAXIM[MD] - Pédiatrique (8) (14) (16)

N° de l'étude :	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Fourchette d'âge	Sexe
HAF11395	Étude monocentrique, en ouvert, non contrôlée comprenant trois groupes répartis par âge et présentant un avantage individuel direct	0,5 mL IM 1 dose + 1 dose de rappel	N = 189	De 18 mois à 15 ans De 18 mois à 4 ans (N = 42) De 4 à 9 ans (N = 59) De 9 à 15 ans (N = 88)	Hommes N = 103 Femmes N = 86
HAF17396	Étude multicentrique descriptive, en ouvert, non contrôlée présentant un avantage individuel direct.	0,5 mL IM 1 dose + 1 dose de rappel	N = 1 244	De 18 mois à 15 ans De 18 mois à 4 ans (N = 353) De 4 à 9 ans	Hommes N = 652 Femmes N = 592

N° de l'étude :	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Fourchette d'âge	Sexe
				(N = 463) De 9 à 15 ans (N = 428)	
HAF19396	Étude multicentrique, en ouvert, non contrôlée présentant un avantage individuel direct.	0,5 mL IM 1 dose + 1 dose de rappel	N = 597	De 18 mois à 15 ans De 18 mois à 4 ans (N = 200) De 4 à 9 ans (N = 197) De 9 à 15 ans (N = 200)	Hommes N = 301 Femmes N = 296
HAF20396	Étude monocentrique, en ouvert, non contrôlée présentant un avantage individuel direct.	0,5 mL IM 1 dose + 1 dose de rappel	N = 537	De 12 mois à 15 ans De 12 mois à 4 ans (N = 257) De 4 à 9 ans (N = 163) De 9 à 15 ans (N = 117)	Hommes N = 292 Femmes N = 245
HAF82	Étude monocentrique de cohorte, prospective et descriptive (étude épidémiologique).	Sans objet	N = 546	De 24 à 39 mois	Hommes N = 271 Femmes N = 275
HAF65	Étude multicentrique contrôlée, à l'insu et à répartition aléatoire.	0,5 mL IM 1 dose + 1 dose de rappel (1 dose de MMR en concomitance ou séparément)	N = 470	De 12 à 13 mois	Hommes N = 261 Femmes N = 209

Immunogénicité

Des études cliniques indiquent que le vaccin confère l'immunité contre le VHA en induisant une production de titres d'anticorps supérieure à celle obtenue après immunisation passive par l'immunoglobuline. L'immunité apparaît peu de temps après la première injection. (8) (22)

Dans le cadre d'études cliniques d'immunogénicité menées sur 656 enfants âgés de 12 mois à 15 ans (inclus), les taux de séroconversion 2 semaines après la vaccination étaient compris entre 95,4 % et 99,1 % selon l'étude. Chez cent pour cent des individus testés 24 et 28 semaines après la vaccination, les taux d'anticorps étaient suffisants pour assurer la protection du sujet. (8) (10) (11) L'administration d'une deuxième dose 6 mois après la dose initiale a entraîné une réponse marquée au rappel (titres d'anticorps 22,6 à 35,5 fois plus nombreux).

Dans des études cliniques impliquant plus de 1 000 volontaires adultes, des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite A ont été obtenus après la première injection et plus de 90 % des sujets immunocompétents étaient protégés (titres supérieurs à 20 mUI/mL) 14 jours après la vaccination. Un mois après la première injection, 100 % des sujets étaient protégés. L'immunité s'est prolongée pendant au moins 36 mois et s'est trouvée renforcée après une dose de rappel. (15) (16)

Des essais comparatifs portant sur un autre vaccin contre l'hépatite A, ont démontré qu'AVAXIM[MD] - Pédiatrique présentait un profil d'immunogénicité supérieur. (6) (23) Bien que les taux de séroconversion à 14 jours étaient similaires à ceux associés à d'autres vaccins contre l'hépatite A, les TMG d'anticorps étaient largement supérieurs suite à l'administration d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique. (24) (25) Cette rapidité de la réponse immunitaire peut constituer un facteur important à prendre en compte lorsque des voyageurs doivent être vaccinés juste avant leur départ ou lorsque la prophylaxie post-exposition ne peut être effectuée juste après l'exposition. (1)

Une étude monocentrique descriptive portant sur la persistance des anticorps a été menée auprès d'une cohorte de 600 enfants argentins ayant reçu une ou deux doses d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique. Les résultats de cette étude ont montré que le taux de séroprotection demeurait élevé trois ans après la vaccination d'enfants de 11 à 23 mois contre l'hépatite A; 99,7 % des enfants qui ont reçu une seule dose d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique et 100 % des enfants qui ont reçu deux doses d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique présentaient des titres d'IgG anti-VHA ≥ 10 mUI/mL. Deux et trois ans après la vaccination contre l'hépatite A, aucun lien statistiquement significatif n'a été observé entre les cas d'hépatite A soupçonnés chez les membres de la famille et l'écart positif des titres d'IgG anti-VHA des enfants ayant participé à l'étude, et ce, sans égard au nombre de doses (1 ou 2) utilisées lors de la série de vaccination. Les titres d'IgG anti-VHA étaient élevés 1, 2 et 3 ans après la série de vaccination contre l'hépatite A, y compris chez les enfants qui n'ont reçu qu'une seule dose d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique, mais ils tendaient à diminuer 3 ans après la vaccination. (16)

Une étude contrôlée à l'insu et à répartition aléatoire a été effectuée en Turquie afin de comparer l'immunogénicité d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique administré seul ou en concomitance – mais en des sites différents – à celle du vaccin MMR de Sanofi Pasteur auprès d'enfants âgés de 12 à 13 mois séronégatifs au VHA. En tout, 470 sujets ont été répartis de façon aléatoire en trois groupes recevant une dose d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique, une dose de vaccin MMR seul ou les deux vaccins en concomitance (à des sites différents) au jour 0. Les patients de tous les groupes ont reçu une dose de rappel d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique au jour 213.

	J0		J28		Dose de rappel J213
Groupe	AVAXIM[MD] - Pédiatrique	MMR	AVAXIM[MD] - Pédiatrique	MMR	AVAXIM[MD] - Pédiatrique
A	X			X	X
B		X	X		X
C	X	X			X

Le paramètre d'évaluation principal était la différence entre les taux de séroprotection (titres d'anticorps anti-VHA ≥ 20 mUI/mL au J28) observés dans les groupes C et A. La non-infériorité se caractérisait par la limite inférieure de l'IC à 95 % de cette différence étant ≥ -5 %. (14) Comme le montre le Tableau 1, quand AVAXIM[MD] - Pédiatrique était administré seul ou en concomitance avec le vaccin MMR de Sanofi Pasteur, des titres élevés d'anticorps anti-VHA étaient obtenus et la séropositivité était obtenue chez 92,7 à 93,6 % des sujets. (14)

Tableau 1 : Taux de séroprotection anti-VHA au jour 28

	Groupe A N = 172		Groupe C N = 164		Groupe C - Groupe A
	n	**%**	**n**	**%**	**Différence avec IC à 95 %**
Anti-VHA ≥ 20 mUI/mL	161	93,60	152	92,68	-0,92 [-6,68 à 4,69]

L'administration antérieure d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique et de MMR en concomitance n'a eu aucune incidence sur la réponse anamnestique à une dose de rappel d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique. (14)

Innocuité

Dans quatre essais cliniques au cours desquels plus de 3 500 enfants ont reçu AVAXIM[MD] - Pédiatrique, les effets indésirables étaient généralement bénins ; par ailleurs, ils étaient limités aux quelques jours suivant la vaccination et se résorbaient d'eux-mêmes. (8) (10) (11) Moins de réactions ont été observées chez les enfants plus jeunes par rapport aux enfants plus âgés. Des réactions ont été signalées moins fréquemment après la dose de rappel qu'après la première dose.

Une légère augmentation passagère des transaminases sériques a été signalée dans de rares cas. (8) (11)

Des effets secondaires ont été signalés moins fréquemment après la dose de rappel qu'après la première dose.

AVAXIM[MD] - Pédiatrique a été aussi bien toléré par les sujets séropositifs au VHA que par les sujets séronégatifs.

En matière d'innocuité, les résultats de l'étude clinique HAF65 portant sur l'administration concomitante d'AVAXIM^{MD} - Pédiatrique et du vaccin MMR de Sanofi Pasteur étaient conséquents avec le profil d'innocuité de chacun des vaccins séparément. Ils ont aussi permis de dégager latendance selon laquelle un plus grand nombre de patients éprouvent au moins une réaction systémique quand AVAXIM^{MD} - Pédiatrique et le vaccin MMR de Sanofi Pasteur sont administrés en concomitance. (14)

Service d'information sur les vaccins : 1-888-621-1146 ou 416-667-2779. Horaires d'ouverture : de 7 h 30 à 19 h 30 (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Monographie complète du produit disponible sur demande ou en se rendant sur notre site www.sanofipasteur.ca

Les informations sur le produit correspondent aux informations validées en octobre 2015.

Fabriqué par :
Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Distribué par :
Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

R5-1015 Canada

RÉFÉRENCES

1 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement on hepatitis A vaccine. CCDR 1 July 2000;26(ACS-4).

2 Zuckerman J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of AVAXIM® (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL.U.) as a booster following primary immunization with Havrix (1400 EL.U.) against Hepatitis A. J of Travel Medicine 1998;5(1):18-22.

3 Clarke P, et al. A randomised comparison of two inactivated hepatitis A vaccines, Avaxim and Vaqta, given as a booster to subjects primed with Avaxim. Vaccine 2001;19(31):4429-33.

4 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Vaccine safety and adverse events following immunization. Recommended immunization. Hepatitis A vaccine. In: Canadian Immunization Guide. 7th ed. Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada. 2006. 80-4, 107-12, 117-30, 134-5, 179-88.

5 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Part 4 - Active Vaccines: Hepatitis A Vaccine. In: Canadian Immunization Guide. [Online]. 2012. Available from: URL:http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepa-eng.php

6 Zuckerman J, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of two inactivated hepatitis A vaccines. Adv Therapy 1997;14(3):116-24.

7 CDC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(RR-15):1-48.

8 Data on file at Sanofi Pasteur Limited.

9 Fisch A, et al. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine: a clinical trial with comparison of administration route. Vaccine 1996;14(12):1132-6.

10 Dagan R, et al. Safety and immunogenicity of a new formulation of an inactivated hepatitis A vaccine. Vaccine 1999;17:1919-1925.

11 Castillo de Febres O, et al. Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. Vaccine 2000;18:656-664.

12 Zanetti A, et al. Does immunoglobulin interfere with the immunogenicity to Pasteur Merieux inactivated hepatitis A vaccine? J Hepatol 1997;26:25-30.

13 Yurdakök K, et al. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Hepatitis A Vaccine Given with Measles-Mumps-Rubella Vaccine to 12-13 Month Old Turkish Children. J Vaccines Vaccin 2012;3:1-7.

14 Data on file at Sanofi Pasteur Limited. Clinical Study Report HAF65.

15 Espul C, et al. Persistence of immunity from 1 year of age after one or two doses of hepatitis A vaccine given to children in Argentina. Hepatic Medicine: Evidence and Research 2012;4:53-60.

16 Data on file at Sanofi Pasteur Limited. Clinical Study Report HAF82.

17 Van Herck K, et al. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. J Med Virol 2000;60:1-7.

18 Wiedermann G, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. Vaccine 1997;15(6-7):612-15.

19 Van Herck K and Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term persistence. J Med Virol 2001;63(1):1-7.

20 Van Damme P, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. J Med Virol 1994;44(4):446-51.

21 Van Damme P, et al. International Consensus Group on Hepatitis A Virus Immunity. Consensus Statement. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? Lancet 2003;362(9389):1065-71.

22 Vidor E, et al. Aventis Pasteur vaccines containing inactivated hepatitis A virus: a compilation of immunogenicity data. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Published online 6 Mar 2004.

23 Flehming B, et al. Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. J Infect 1997;35:37-40.

24 Abarca K. Immunogenicity, safety, and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children. Int J Infect Dis. 2008; 270-7.

25 Soysal A. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaqta 25 or Havrix 720 in children in Turkey. r J Pediatr. 2007; 533-9.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

AVAXIM[MD] - Pédiatrique

Vaccin inactivé contre l'hépatite A

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre AVAXIM[MD] - Pédiatrique. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique.

Pourquoi AVAXIM[MD] - Pédiatrique est-il utilisé?

AVAXIM[MD] - Pédiatrique [vaccin inactivé contre l'hépatite A] est un vaccin utilisé dans la prévention de l'infection par l'hépatite A. Ce vaccin peut être administré aux enfants âgés de 12 mois à 15 ans inclus.

L'hépatite A est une maladie contagieuse du foie qui se transmet d'une personne à l'autre par la consommation d'eau et d'aliments contaminés par le virus de l'hépatite A (VHA). Elle peut également être transmise à la suite d'un contact personnel étroit. Cette maladie est plus courante dans les régions du monde où les conditions d'hygiène sont précaires. L'hépatite A peut entraîner une maladie bénigne. Toutefois, environ 1 personne sur 5 doit être hospitalisée après l'avoir contractée et certaines personnes décèdent en raison de l'infection. Bien que les jeunes enfants présentent généralement peu de symptômes de la maladie, ils peuvent continuer à transmettre le virus à d'autres personnes pendant plusieurs mois.

La plupart des personnes vaccinées par AVAXIM[MD] -Pédiatrique produiront suffisamment d'anticorps pour être protégées contre cette maladie. Cependant, comme c'est le cas avec tout vaccin, une protection à 100 % ne peut être garantie.

Comment AVAXIM[MD] - Pédiatrique agit-il?

AVAXIM[MD] - Pédiatrique amène l'organisme à créer lui-même sa propre protection naturelle contre l'infection par l'hépatite A. Après la vaccination, votre organisme commence à produire des substances appelées anticorps. Les anticorps aident l'organisme à combattre la maladie. Si une personne vaccinée entre en contact avec le microbe qui cause cette maladie, l'organisme est généralement prêt à le détruire.

Quels sont les ingrédients d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique?

Ingrédient médicinal : virus inactivé de l'hépatite A.

Ingrédients non médicinaux: hydroxyde d'aluminium, formaldéhyde, néomycine, 2-phénoxyéthanol, et polysorbate 80.

AVAXIM^{MD} - Pédiatrique est offert sous les formes posologiques qui suivent :

AVAXIM^{MD} - Pédiatrique est une suspension pour injection (80 U/0,5 mL) fournie en seringues pré-remplies de 0,5 mL et en flacons de 5 mL.

Ne prenez pas AVAXIM^{MD} - Pédiatrique si :

- Vous êtes fortement allergique à l'un des ingrédients d'AVAXIM^{MD} - Pédiatrique ou de son contenant, ou si vous avez souffert d'une forte réaction allergique après avoir reçu un vaccin qui contenait des ingrédients similaires.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous preniez ou que votre enfant prenne AVAXIM^{MD} - Pédiatrique, 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 présentez une forte fièvre ou une maladie grave.** Attendez de vous sentir mieux ou que votre enfant se sente mieux pour vous faire vacciner.
- **Vous êtes allergique à l'un des composants du vaccin ou de son contenant.**
- **Votre système immunitaire est affaibli. Il se** peut que le vaccin vous confère un niveau de protection plus faible que celui observé chez les personnes dont le système immunitaire est sain.
- **Vous présentez un trouble du saignement ou vous prenez des médicaments fluidifiant le sang.** Informez la personne administrant l'injection de votre état de santé. Des précautions doivent être prises lors de l'injection afin d'éviter un saignement excessif.
- **Vous êtes enceinte ou vous allaitez.** Il est important que vous compreniez les risques et les avantages de la vaccination. AVAXIM^{MD} - Pédiatrique ne doit être administré à une femme enceinte ou allaitante que si cela est manifestement nécessaire. Si vous êtes enceinte ou allaitez, informez-en la personne administrant l'injection.
- **Vous avez perdu connaissance après une injection antérieure.** Un évanouissement peut se produire après la vaccination. Des mesures appropriées doivent être prises pour prévenir toute lésion attribuable à une chute.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AVAXIM^{MD} - Pédiatrique :

- NE mélangez PAS AVAXIM^{MD} - Pédiatrique avec d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.

Comment prendre AVAXIM^{MD} - Pédiatrique :

Dose habituelle :

L'administration d'une dose unique de 0,5 mL est recommandée pour immuniser les enfants âgés de 12 mois à 15 ans inclus.

Pour qu'une protection à long terme contre l'hépatite A soit assurée, une vaccination de rappel doit être administrée 6 à 36 mois après la vaccination par AVAXIM^{MD} - Pédiatrique.

La vaccination doit être administrée dans un muscle, de préférence dans la région du deltoïde (épaule).

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'AVAXIM^{MD} - Pédiatrique, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli de la seconde dose, contactez votre médecin pour prévoir une visite.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AVAXIM^{MD} - Pédiatrique?

En prenant AVAXIM^{MD} - Pédiatrique, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Comme tout médicament, un vaccin peut entraîner de graves problèmes, tels que des réactions allergiques sévères. Le risque de survenue de problèmes graves après l'administration d'AVAXIM^{MD} - Pédiatrique est extrêmement faible. Les faibles risques associés à l'administration d'AVAXIM^{MD} - Pédiatrique sont bien inférieurs à ceux associés à la maladie contre laquelle il vous protège.

Si vous ne vous sentez pas bien après l'administration d'AVAXIM^{MD} - Pédiatrique, informez-en dès que possible votre médecin, votre infirmier(ière) ou votre pharmacien(ne).

Les effets secondaires graves sont très rares.

Il se peut que certains enfants ayant reçu AVAXIM^{MD} - Pédiatrique présentent des effets secondaires bénins, tels qu'une douleur au niveau du site d'injection, associée à une rougeur et à un gonflement. Parmi les autres effets indésirables fréquents figurent des céphalées, des troubles gastro-intestinaux tels que les douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées et vomissements, des douleurs musculaires ou articulaires, des changements de comportement comme une perte d'appétit ou de la nervosité, de la fièvre et un état de faiblesse. Ces effets secondaires disparaissent généralement en quelques jours.

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

Signalement des effets secondaire

Pour le grand public :
Advenant que vous ayez un effet secondaire grave ou imprévu suivant l'immunisation, veuillez demander à votre professionnel de la santé de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Pour les professionnels de la santé :
Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Si vous avez des questions ou si vous rencontrez des difficultés pour contacter votre service sanitaire local, veuillez contacter la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

Numéro de téléphone gratuit : (1-866-844-0018)

Numéro de télécopie gratuit : (1-866-844-5931)

Courrier électronique : caefi@phac-aspc.gc.ca

*Remarque : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada***.** *L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils d'ordre médical.*

Conservation :

Conserver AVAXIM[MD] -Pédiatrique au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (35 à 46 °F). **Ne pas congeler.** En cas d'exposition au gel, jeter le produit.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AVAXIM[MD] - Pédiatrique :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ou le site Web de Sanofi Pasteur Limited (http://www.sanofipasteur.ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant au Service d'information sur les vaccins de Sanofi Pasteur Limited au 1-888-621-1146 (numéro gratuit) ou au 416-667-2779 (région de Toronto). Horaires d'ouverture : de 7 h 30 à 19 h 30 (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Ce dépliant a été rédigé par Sanofi Pasteur Limited.

Dernière révision : octobre 2015

R5-1015 Canada