

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **RBAVERT**

Vaccin antirabique

Poudre lyophilisée contenant 2,5 UI de l'antigène du virus de la rage  
pour reconstitution avec un diluant

Classe thérapeutique : Agent d'immunisation active

Bavarian Nordic A/S  
Philip Heymans Alle 3  
DK-2900 Hellerup  
Denmark

**Date d'approbation initiale:**

29 avril 2005

N° de contrôle : 249134

**Date de révision:**

23 juillet 2021

*Les marques de commerce sont détenues par la société Bavarian Nordic A/S.*

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	8
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	9
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	23
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>37</b>

## RABAVERT

Vaccin antirabique

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux (par 1 mL)
Injection intramusculaire	Poudre lyophilisée pour reconstitution avec un diluant / $\geq 2,5$ UI de l'antigène du virus de la rage par 1 mL	Édétate disodique, chlorure d'hydrogène, polygeline, L-glutamate de potassium, chlorure de sodium, saccharose, trométamol, eau pour injection Résidus* : amphotéricine B, chlortétracycline, albumine sérique humaine, néomycine et ovalbumine

\* Substances entrant dans le procédé de fabrication

#### DESCRIPTION

RABAVERT (vaccin antirabique) est une poudre stérile lyophilisée obtenue à partir de la souche virale fixe Flury LEP reproduite dans des cultures primaires de fibroblastes de poulets. La souche Flury LEP provient de l'American Type Culture Collection après 59 passages sur œuf. La multiplication virale s'effectue dans un milieu de culture cellulaire synthétique additionné d'albumine humaine, de polygeline (gélatine bovine traitée) et d'antibiotiques.

Le virus est inactivé par la  $\beta$ -propiolactone et traité par centrifugation zonale en gradient de densité sur saccharose. Le vaccin est lyophilisé après ajout d'une solution stabilisatrice à base de polygeline tamponnée et de glutamate de potassium.

Une dose du vaccin reconstitué contient  $\leq 12$  mg de polygeline (gélatine bovine traitée),  $\leq 0,3$  mg d'albumine sérique humaine, 1 mg de L-glutamate de potassium et 0,3 mg d'édétate disodique. De petites quantités de sérum bovin sont utilisées dans les cultures cellulaires. Les dérivés bovins proviennent uniquement de pays reconnus pour n'avoir jamais eu de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine. Le produit final peut contenir des quantités minimales de protéines de poulet. Le contenu en ovalbumine est  $\leq 3$  ng/dose (1 mL) selon la méthode ELISA.

La préparation finale du vaccin contient  $\leq 10$  mcg de néomycine,  $\leq 200$  ng de chlortétracycline et  $\leq 20$  ng d'amphotéricine B par dose.

RABAVERT doit être administré par injection intramusculaire (i.m.). Le vaccin ne contient aucun agent de conservation et doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution avec le diluant (eau pour injection) stérile fourni avec le vaccin.

La puissance du produit final est déterminée par la mesure du pouvoir protecteur chez la souris établie par les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis au moyen de la norme de référence américaine. La puissance d'une dose (1,0 mL) de RABAVERT est d'au moins 2,5 UI de l'antigène du virus de la rage.

RABAVERT se présente sous forme de poudre blanche lyophilisée en vue d'une reconstitution dans de l'eau pour injection avant son utilisation; le vaccin reconstitué est une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement rosâtre.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

RABAVERT (vaccin antirabique) est indiqué pour :

- une immunisation contre la rage avant exposition, dans le cadre d'une primovaccination ou d'une vaccination de rappel, chez tous les groupes d'âge;
- une prophylaxie contre la rage après exposition chez tous les groupes d'âge.

### **Immunsation avant exposition**

#### **Primovaccination**

L'immunsation antirabique avant exposition est une intervention facultative qui devrait être offerte à toute personne présentant un risque de contact avec des animaux enrégés, p. ex., certaines personnes travaillant dans des laboratoires, les vétérinaires, les agents de contrôle des animaux domestiques et de protection de la faune, les spéléologues ainsi que les chasseurs et les trappeurs dans des régions à risque élevé, tel le Grand Nord. Les voyageurs qui se rendent dans des régions endémiques où il est peu probable qu'ils aient accès à une prophylaxie après exposition sûre et adéquate devraient envisager de se faire vacciner contre la rage avant leur départ. De même, la vaccination avant exposition devrait être envisagée chez les enfants qui sont trop jeunes pour comprendre la nécessité d'éviter le contact avec les animaux ou pour signaler un contact traumatique avec ces derniers, et qui se rendent dans des régions endémiques, car ils présentent un risque accru d'être exposés à un animal enrégé.

### Doses de rappel

Les personnes qui présentent un risque élevé continu d'exposition, tels certains vétérinaires, doivent subir un dépistage des anticorps antirabiques tous les 2 ans (méthode d'inhibition rapide des foyers de fluorescence [RFFIT]); les personnes qui manipulent le virus vivant en laboratoire ou dans des établissements où l'on fabrique le vaccin et qui risquent d'être exposées sans s'en rendre compte doivent subir un dépistage des anticorps tous les 6 mois.

Les sujets ayant des titres d'anticorps trop faibles doivent recevoir une dose de rappel de RABAVERT.

Par ailleurs, des doses de rappel peuvent être administrées tous les 2 à 5 ans, si la situation n'exige pas de suivi sérologique, et selon le niveau de risque d'exposition au virus de la rage.

### Prophylaxie après exposition

Le Tableau 1 présente les recommandations concernant la prise en charge des personnes qui ont peut-être été exposées au virus de la rage. Ces recommandations ont été émises à titre indicatif et peuvent nécessiter des modifications selon les circonstances précises de l'exposition.

Il est très important de bien nettoyer la plaie sur-le-champ avec de l'eau, du savon et un virucide. Dans la mesure du possible, on doit éviter de suturer la plaie. On doit aussi instaurer une prophylaxie antitétanique et administrer des antibactériens, au besoin.

**Tableau 1 – Prophylaxie après exposition chez les personnes non immunisées contre la rage**

<b>Espèce animale</b>	<b>État de l'animal au moment de l'exposition</b>	<b>Prise en charge de la personne exposée</b>
Chien ou chat	En bonne santé et pouvant être gardé en observation pendant 10 jours	1. Traitement local de la plaie 2. Au premier signe de rage chez l'animal, administrer des IGR et instaurer la vaccination avec RABAVERT
	Enragé ou présumé enragé*  Inconnu ou qui s'est enfui	1. Traitement local de la plaie 2. IGR et RABAVERT
Mouffette, chauve-souris, renard, coyote, raton laveur et autres carnivores, y compris une chauve-souris trouvée dans une chambre où une personne a dormi sans surveillance	Présumer enragé, sauf si la région géographique est considérée comme exempte de rage*	1. Traitement local de la plaie 2. IGR et RABAVERT

Espèce animale	État de l'animal au moment de l'exposition	Prise en charge de la personne exposée
Bétail, rongeurs ou lagomorphes (lièvres et lapins)	Évaluer chaque cas individuellement. Consulter les responsables de la santé publique et les représentants de l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Les morsures d'écureuil, de suisse, de rat, de souris, de hamster, de gerbille, d'autres rongeurs, de lapin et de lièvre peuvent justifier une prophylaxie après exposition si l'animal mordeur avait un comportement très inhabituel.	

IGR = immunoglobulines antirabiques (humaines)

\* Dans la mesure du possible, l'animal devrait être abattu sans cruauté et son cerveau soumis à des analyses le plus rapidement possible; il n'est pas recommandé de le garder en observation. Interrompre la vaccination si la recherche d'anticorps par immunofluorescence dans le cerveau de l'animal est négative.

Il faut prendre en considération les facteurs suivants avant d'instaurer le traitement antirabique.

### Espèce de l'animal mordeur

Au Canada, les animaux les plus souvent infectés par le virus de la rage sont les carnivores terrestres sauvages (ratons laveurs, renards et mouffettes), les chiens et les chats sauvages, les chauves-souris et le bétail. Comme la distribution de la rage animale et des espèces atteintes varient considérablement au Canada selon les régions et en fonction du temps, il est important de consulter le médecin hygiéniste de la région ou un vétérinaire du gouvernement en cas d'exposition possible à un animal enragé. L'exposition des humains au bétail infecté se limite habituellement à une contamination par la salive, mais on a rapporté des cas de morsures par des chevaux et des porcs. Le risque d'infection après exposition à du bétail enragé est faible. Les écureuils, les hamsters, les cobayes, les gerbilles, les suisses, les rats, les souris et d'autres rongeurs, les lapins et les lièvres sont rarement infectés par le virus de la rage et on ne connaît aucun cas de rage humaine attribuable à ces animaux en Amérique du Nord; le traitement prophylactique après exposition ne devrait être envisagé dans ces cas que si l'animal avait un comportement très inhabituel.

La symptomatologie de la rage et les périodes d'incubation varient selon les espèces. Ce n'est que chez les chiens, les chats et les furets domestiques qu'on a établi la durée d'excrétion du virus dans la salive avant l'apparition des symptômes afin de déterminer la période d'exposition à la rage. Chez ces animaux, il ne s'écoule généralement pas plus de 10 jours entre l'excrétion du virus de la rage et l'apparition des symptômes. On ignore si les animaux sauvages peuvent être des porteurs asymptomatiques du virus de la rage.

### Circonstances de la morsure

Une attaque NON PROVOQUÉE est plus révélatrice de l'état enragé de l'animal qu'une attaque provoquée. Néanmoins, les chats et les chiens enragés peuvent devenir inhabituellement calmes. Les morsures infligées à une personne qui tente d'alimenter ou de manipuler un animal apparemment en bonne santé doivent généralement être considérées comme des attaques PROVOQUÉES. Il est improbable qu'un chien, un chat ou un furet vacciné régulièrement soit infecté par le virus de la rage.

## Type d'exposition

La rage se transmet par inoculation du virus dans les tissus, le plus souvent par la salive à la suite d'une morsure. La transmission peut aussi survenir lorsque des coupures ou des blessures au niveau de la peau ou des muqueuses sont contaminées par le virus de la rage présent dans la salive ou des tissus infectés. On a aussi rapporté, quoique rarement, des cas de transmission du virus par inhalation, ou par greffe de cornée ou d'organes solides infectés. Il y a donc deux grandes catégories d'exposition qui justifient une prophylaxie après exposition :

**Exposition liée à une morsure :** Toute perforation de la peau par les dents est considérée comme une morsure. Les morsures infligées par la plupart des animaux sont très apparentes. Cependant, une personne qui se fait mordre par une chauve-souris dans son sommeil ne s'en aperçoit pas nécessairement, et la morsure ne laisse pas toujours de trace visible sur la peau. Il faudrait donc administrer un traitement prophylactique après exposition aux personnes qui ont dormi sans surveillance dans une pièce où une chauve-souris est ou a été découverte, ou si on ne peut raisonnablement exclure la possibilité d'une morsure (p. ex., si une chauve-souris est trouvée près d'une personne atteinte d'un trouble cognitif).

**Exposition non liée à une morsure :** Cette catégorie englobe la contamination d'égratignures, d'éraflures ou de coupures de la peau ou de muqueuses par la salive ou une autre substance potentiellement infectée, tel le tissu cérébral d'un animal atteint de la rage. Toucher à la fourrure ou manipuler le sang, l'urine ou les excréments d'un animal enragé ou le fait d'être arrosé par une mouffette infectée ne sont pas considérés comme des expositions au virus de la rage et ne requièrent pas un traitement prophylactique après exposition.

Il est justifié et même recommandé d'administrer un traitement prophylactique dans de rares cas d'exposition non liée à une morsure, telle l'inhalation d'aérosols porteurs du virus de la rage par des spéléologues explorant des cavernes infestées de chauves-souris enragées ou par des techniciens de laboratoire homogénéisant des tissus infectés par le virus de la rage. Cependant, l'efficacité de la prophylaxie après de telles expositions n'a pas été établie. Des lignes directrices strictes concernant les dons d'organe ont pour ainsi dire éliminé le risque de transmission du virus de la rage par voie iatrogène.

Les expositions des personnes qui prodiguent des soins à des humains atteints de la rage comportent un risque théorique de transmission de l'infection. Il n'y a pas de cas documentés de rage contractée de cette façon, mais il faut envisager un traitement prophylactique après exposition dans ces cas.

**Comme certaines morsures par des chauves-souris peuvent être moins graves et, de ce fait, plus difficiles à déceler, que les morsures par de gros mammifères carnivores, on doit prendre en considération d'administrer un traitement prophylactique après exposition pour toute personne qui a eu un contact physique avec des chauves-souris lorsqu'on ne peut exclure une morsure ou un contact avec une muqueuse.**

### Antécédents de vaccination de l'animal mordeur

Un petit nombre d'animaux vaccinés ont contracté la rage. Par conséquent, on doit évaluer avec soin les symptômes évocateurs de la rage, même chez un animal vacciné. Les antécédents de vaccination ne doivent pas influencer les prises de décision concernant la nécessité d'une prophylaxie après exposition et du sacrifice de l'animal en vue d'un examen.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Les études cliniques avec RABAVERT ne comportaient pas un nombre suffisant de personnes de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si leur réponse au vaccin diffère de celle des sujets plus jeunes. D'autres comptes rendus cliniques n'ont pas signalé de différences dans la réponse au vaccin entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes.

### **Enfants (< 18 ans)**

L'indication chez les enfants et les nourrissons est la même que chez les adultes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## **CONTRE-INDICATIONS**

En raison de l'issue presque invariablement fatale de la rage, il n'existe pas de contre-indication au traitement prophylactique après exposition, y compris chez les femmes enceintes.

Comme c'est le cas pour d'autres vaccins, l'immunisation avant exposition au moyen de RABAVERT doit être retardée chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë et sévère. La présence d'une légère infection, tel un rhume, ne justifie toutefois pas le report de la vaccination.

### Hypersensibilité

Des antécédents de réactions anaphylactiques au vaccin ou à l'un des composants du produit ou du contenant constituent une contre-indication à une immunisation avant exposition au moyen de ce vaccin.

Dans le cas de prophylaxie après exposition et en l'absence de produit de remplacement, on doit s'assurer de disposer du matériel médical et de l'équipement d'urgence nécessaires avant de vacciner le patient et surveiller étroitement celui-ci après la vaccination. On doit évaluer avec soin le risque du patient de contracter la rage avant de décider de cesser la vaccination. On peut demander conseil et aide au service de santé approprié concernant la prise en charge des patients qui présentent des réactions indésirables graves au vaccin antirabique.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

On a rapporté des réactions anaphylactiques et des troubles neuroparalytiques, tels l'encéphalite, une paralysie transitoire et le syndrome de Guillain-Barré, ayant un lien temporel avec l'utilisation de RABAVERT (vaccin antirabique). Voir également plus loin les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES.

On doit évaluer avec soin le risque du patient de contracter la rage avant de décider de cesser la vaccination.

Ne pas administrer RABAVERT par voie sous-cutanée et éviter de l'administrer par voie intradermique.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

### Généralités

Le professionnel de la santé doit s'assurer de faire un usage sûr et efficace du vaccin. Il doit aussi interroger le patient, le parent ou le tuteur au sujet :

- 1) de l'état de santé actuel de la personne qui doit recevoir le vaccin et
- 2) des antécédents de réaction à RABAVERT ou à un produit similaire.

L'immunisation avant exposition doit être retardée si la personne est malade ou convalescente, ou en phase probable d'incubation d'une maladie infectieuse.

On doit utiliser une aiguille et une seringue stériles différentes pour chaque patient afin d'éviter la transmission des virus de l'hépatite ou d'autres agents infectieux d'une personne à l'autre. Après usage, on doit jeter l'aiguille de façon adéquate, sans remettre le capuchon.

Comme pour tout vaccin antirabique, l'immunisation au moyen de RABAVERT peut ne pas conférer une protection chez tous les sujets non immuns qui reçoivent ce vaccin.

RABAVERT doit être injecté par voie intramusculaire. On administrera le vaccin de préférence dans le **muscle deltoïde** chez les adultes et dans la face antérolatérale de la cuisse chez les jeunes enfants et les nourrissons. On doit éviter d'injecter le vaccin dans la région fessière, car la production d'anticorps neutralisants peut être plus faible lorsque l'injection est faite à cet endroit (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres produits médicinaux. Si des immunoglobulines antirabiques sont indiquées en appoint au vaccin RABAVERT, il faut alors les administrer à un site éloigné du point d'injection du vaccin (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les vaccins administrés en concomitance doivent toujours être injectés à des endroits différents et idéalement dans des membres différents.

L'administration accidentelle par voie intravasculaire peut entraîner des réactions générales, y compris un état de choc. Le cas échéant, les mesures d'urgence comprennent l'administration de catécholamines, une restauration volumique, une corticothérapie à fortes doses et une oxygénothérapie.

L'immunité active après la vaccination peut être diminuée chez les patients immunodéprimés. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

RABAVERT contient de l'albumine, un dérivé sanguin humain, à des concentrations  $\leq 0,3$  mg/dose. En raison de l'efficacité des méthodes de dépistage chez les donneurs et des processus de fabrication du produit, la possibilité que ce vaccin transmette une maladie virale est extrêmement faible. Le risque théorique de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob (vMCJ) est également considéré comme extrêmement faible. On n'a jamais rapporté de cas de transmission de maladies virales ou de vMCJ par l'albumine.

RABAVERT contient des résidus d'œufs et de protéines de poulet, comme l'ovalbumine. Dans les cas où des personnes ont présenté des symptômes cliniques d'anaphylaxie comme une urticaire généralisée, un œdème des voies respiratoires supérieures (lèvres, langue, gorge, larynx ou épiglotte), un spasme laryngé ou bronchospasme, une hypotension ou un choc après l'exposition à des œufs ou à des protéines de poulet, le vaccin doit être administré uniquement par du personnel ayant les capacités de prendre en charge une anaphylaxie consécutive à la vaccination et disposant du matériel nécessaire à cette fin.

Des antécédents d'allergie aux œufs ou un résultat positif au test cutané à l'ovalbumine n'indiquent pas nécessairement que le sujet sera allergique à RABAVERT. Cependant, les personnes ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave aux œufs ou aux dérivés des œufs ne doivent pas recevoir ce vaccin dans le cadre d'une vaccination avant exposition. Par ailleurs, elles ne devraient recevoir le vaccin en prophylaxie après exposition que s'il n'existe pas de produit de remplacement approprié. Le cas échéant, on doit surveiller étroitement le sujet lors de chaque injection et disposer de l'équipement nécessaire pour un traitement d'urgence.

De même, les personnes ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à l'un des ingrédients de RABAVERT, telle la polygeline (agent stabilisant), ou l'amphotéricine B, la chlortétracycline ou la néomycine (qui peuvent être présentes à l'état de traces), ne doivent pas recevoir ce vaccin dans le cadre d'une vaccination avant exposition. Par ailleurs, elles ne devraient recevoir le vaccin en prophylaxie après exposition que s'il n'existe pas de produit de remplacement approprié. Le cas échéant, on doit prendre les précautions décrites ci-dessus.

Comme pour tous les vaccins injectables, il convient de toujours avoir un traitement médical approprié à portée de la main et d'assurer une certaine surveillance pour contrer toute réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration du vaccin.

Des réactions liées à l'anxiété, incluant des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir en association avec la vaccination, en raison de la réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter les

blessures en cas d'évanouissement.

Parmi les autres manifestations qui ont été signalées lors de la surveillance post-commercialisation comme étant associées dans le temps à l'utilisation de RABAVERT, citons la méningite, la myélite, la névrite rétrobulbaire et la sclérose en plaques. Voir EFFETS INDÉSIRABLES. L'utilisation de corticostéroïdes pour traiter des effets indésirables comme ceux-ci, ainsi que ceux mentionnés dans la section Mises en garde et précautions importantes ci-dessus, peut inhiber la réponse immunitaire à la rage.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude de longue durée n'a été effectuée avec RABAVERT afin d'évaluer son pouvoir cancérigène ou mutagène, ou encore son effet sur la fertilité.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude chez les animaux n'a été effectuée avec RABAVERT en vue d'évaluer son effet sur la reproduction. On ne sait pas non plus si RABAVERT peut avoir un effet néfaste sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Aucun cas de réaction défavorable reliée à l'utilisation de RABAVERT pendant la grossesse n'a été rapporté.

En raison des conséquences potentielles d'une exposition au virus de la rage en l'absence de traitement adéquat, la grossesse n'est pas considérée comme une contre-indication à la prophylaxie après exposition. Si le risque d'exposition au virus de la rage est élevé, la vaccination avant exposition peut aussi être indiquée pendant la grossesse.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si RABAVERT est excrété dans le lait maternel chez l'animal ou chez l'humain.

En raison des conséquences potentielles d'une exposition au virus de la rage en l'absence de traitement adéquat, l'allaitement n'est pas considéré comme une contre-indication à la prophylaxie après exposition. Si le risque d'exposition au virus de la rage est élevé, la vaccination avant exposition peut aussi être indiquée pendant l'allaitement.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Dans les cas de prophylaxie après exposition chez des personnes recevant des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs ou chez les sujets immunodéprimés, il est important de mesurer le titre des anticorps antirabiques dans le sérum prélevé au jour 14 (jour de l'injection de la quatrième dose) par la méthode RFFIT afin de vérifier si la production d'anticorps est acceptable.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Comme c'est le cas avec tout vaccin et comme il est souligné ci-dessous, l'administration de RABAVERT (vaccin antirabique) peut entraîner des réactions non voulues. Cependant, les réactions observées après la vaccination n'ont pas toutes un lien de causalité avec le vaccin. En cas de réactions imprévues lors de la vaccination avec RABAVERT, il faut aviser le médecin ou le pharmacien.

### **Aperçu des effets indésirables du vaccin**

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon la fréquence suivante :

Très courants  $\geq 1/10$

Courants  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

Peu courants  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$

Rares  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$

Très rares  $< 1/10\ 000$

On a rapporté, quoique très rarement, des réactions neurologiques et neuroparalytiques ainsi que de rares cas de réactions d'hypersensibilité ayant un lien temporel avec l'administration de RABAVERT.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des réactions locales, tels un érythème, une induration et une douleur au point d'injection, des symptômes pseudogrippaux, tels une asthénie, de la fatigue, de la fièvre, des céphalées, une myalgie et un malaise général, une arthralgie, des étourdissements, une lymphadénopathie, des nausées et une éruption cutanée.

On doit évaluer avec soin le risque du patient de contracter la rage avant de décider de cesser la vaccination. On peut demander conseil et aide à un service de santé concernant la prise en charge des patients qui présentent des réactions indésirables graves au vaccin antirabique.

### **Effets indésirables du vaccin rapportés durant les études cliniques**

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très variables, on ne peut pas comparer directement les taux de réactions observés dans des études cliniques portant sur des vaccins différents. De plus, la fréquence des effets secondaires observés dans les études cliniques n'est pas nécessairement représentative des taux obtenus en pratique clinique. Cependant, l'information concernant les effets indésirables du vaccin recueillie au cours des études cliniques fournit des données fondamentales permettant de reconnaître les réactions indésirables pouvant être reliées au vaccin et de déterminer leur fréquence approximative.

Le Tableau 2 présente les données des études cliniques concernant 1307 sujets ayant reçu RABAVERT, dont 355 dans le cadre d'une vaccination avant exposition et 952 en prophylaxie après exposition. RABAVERT a été évalué principalement dans des études contrôlées avec répartition aléatoire et menées à simple insu. La population étudiée comportait en proportions égales des hommes et des femmes de tous âges (nourrissons à adultes), en bonne santé et de race

blanche ou asiatique pour la plupart. Tous les sujets ont reçu RABAVERT par voie intramusculaire (i.m.).

**Tableau 2 – Réactions indésirables (études cliniques)**

Appareil ou système organique	Fréquence	Réactions indésirables (études cliniques, n = 1307)
Réactions générales et locales (point d'injection)	Très courantes > 10 %	Douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, induration au point d'injection, asthénie, malaise général, fièvre, fatigue
	Courantes > 1 % à < 10 %	Symptômes pseudogrippaux, érythème au point d'injection
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Frissons
Systèmes sanguin et lymphatique	Courantes > 1 % à < 10 %	Lymphadénopathie
Système nerveux	Très courantes > 10 %	Étourdissements, céphalées
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Paresthésie
Peau et tissu sous-cutané	Très courantes > 10 %	Éruption cutanée
	Courantes > 1 % à < 10 %	Urticaire
	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Hyperhidrose (transpiration).
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Courantes > 1 % à < 10 %	Myalgie, arthralgie
Appareil digestif	Courantes > 1 % à < 10 %	Troubles gastro-intestinaux (telles nausées, vomissements, diarrhée ou douleur abdominale)
Métabolisme et nutrition	Courantes > 1 % à < 10 %	Diminution de l'appétit
Système immunitaire	Rares ≥ 0,01 % à < 0,1 %	Hypersensibilité

**Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les réactions indésirables rapportées depuis l'homologation de RABAVERT sont présentées dans le Tableau 3. Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou

d'établir un lien causal entre ces réactions et l'exposition au vaccin. La décision d'inclure ces réactions dans la monographie de produit est généralement fondée sur au moins un des facteurs suivants : 1) gravité de la réaction, 2) fréquence du signalement ou 3) degré de probabilité de relation causale avec l'exposition au vaccin, ou sur une combinaison de ces facteurs.

**Tableau 3 – Réactions indésirables (après la commercialisation du produit)**

<b>Appareil ou système organique</b>	<b>Réactions indésirables (observées seulement après la commercialisation du produit, n ≥ 10 000 000); fréquence &lt; 1 sur 1 000 pour toutes les réactions</b>
Réactions générales et locales (point d'injection)	Frissons, transpiration
Appareil cardiovasculaire	Troubles circulatoires (telles palpitations ou bouffées vasomotrices)
Oreille et labyrinthe	Vertiges
Yeux	Troubles visuels
Système nerveux	Paresthésie
	Troubles du système nerveux (tels présyncope, syncope, encéphalite, paralysie transitoire ou syndrome de Guillain-Barré)
Système immunitaire	Réactions allergiques (tels réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique, bronchospasme, œdème ou prurit)
	Symptômes semblables à ceux d'une réaction d'hypersensibilité de type III
Peau et tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, urticaire (courant)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Douleur dans les membres, œdème des membres

Une fois amorcé, le traitement prophylactique contre la rage ne doit pas être interrompu ou cessé à cause de réactions indésirables locales ou de réactions générales légères reliées au vaccin antirabique. En règle générale, ces réactions répondent bien à un traitement au moyen d'anti-inflammatoires et d'antipyrétiques (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En plus des réactions énumérées ci-dessus, on a rapporté les réactions suivantes, quoique très rarement, après une utilisation très répandue du vaccin. Aucun lien de cause à effet n'a cependant été établi avec le vaccin en ce qui concerne ces réactions : aphasie, troubles cardiovasculaires, troubles de conversion, convulsions, diabète, troubles oculaires, troubles auditifs, méningite, sclérose en plaques, néphrite, pneumonie, pseudopolyarthrite rhyzomélique

(polymyalgia rheumatica), troubles respiratoires, somnolence, avortement spontané, thrombopénie.

Comme il est souligné ci-dessous, le respect des directives thérapeutiques est de la plus haute importance en vue de réduire au minimum le risque de rage. Cependant, on a rapporté de très rares cas de rage qui sont survenus malgré l'administration d'un traitement approprié. L'inoculation du virus de la rage directement dans les terminaisons nerveuses pourrait expliquer ces infections.

Des réactions d'hypersensibilité de type immédiat peuvent survenir, quoique très rarement, dès la première administration de RABAVERT, p. ex., dans des cas de sensibilisation préalable avec un produit différent ayant des excipients similaires.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

La radiothérapie, les antipaludiques, les corticostéroïdes, d'autres immunosuppresseurs et les maladies immunodépressives peuvent nuire à l'établissement d'une immunité active après la vaccination et, de ce fait, diminuer l'efficacité protectrice du vaccin.

### **Aperçu**

Les personnes soumises à une radiothérapie, à un traitement antipaludique, à une corticothérapie ou à d'autres traitements immunosuppresseurs et les sujets atteints de maladies immunodépressives peuvent recevoir le vaccin antirabique avant exposition, mais leur réponse immunitaire peut être inadéquate.

Les immunosuppresseurs ne doivent pas être administrés au cours d'une prophylaxie après exposition à moins qu'ils soient jugés essentiels au traitement d'autres maladies. Chez les personnes recevant des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs ou chez les sujets immunodéprimés, il est important d'effectuer le titrage des anticorps antirabiques dans le sérum prélevé au jour 14 (jour de l'injection de la quatrième dose) afin de vérifier si la production d'anticorps est acceptable (méthode RFFIT).

On ne doit pas administrer les IGR à des doses supérieures à la posologie recommandée ni après le huitième jour suivant l'administration de la première dose de RABAVERT (vaccin antirabique), car cela pourrait affecter la réponse immunitaire active au vaccin.

On ne dispose d'aucune donnée d'études cliniques concernant l'administration concomitante de RABAVERT avec d'autres vaccins. D'autres vaccins inactivés jugés essentiels peuvent être administrés en même temps que RABAVERT, mais ils doivent être injectés à des endroits

différents et idéalement dans des membres différents. Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres produits médicinaux.

### **Interactions vaccin-aliment**

Les interactions de RABAVERT avec des aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions vaccin-herbe médicinale**

Les interactions de RABAVERT avec des herbes médicinales n'ont pas été définies.

### **Interactions vaccin-analyses de laboratoire**

Les effets de RABAVERT sur les résultats des analyses de laboratoire n'ont pas été définis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Immunisation avant exposition – primovaccination et doses de rappel
- Prophylaxie après exposition

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose individuelle chez les adultes, les enfants et les nourrissons est de 1 mL, administrée par voie intramusculaire. RABAVERT (vaccin antirabique) doit être injecté par voie intramusculaire dans le **muscle deltoïde** chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus et dans la face antérolatérale de la cuisse chez les jeunes enfants et les nourrissons (de moins de 2 ans). On doit éviter d'injecter le vaccin dans la région fessière, car la production d'anticorps neutralisants peut être plus faible lorsque l'injection est faite à cet endroit.

On doit prendre soin de ne pas administrer le vaccin dans un vaisseau sanguin ou un nerf, ou à proximité de ceux-ci. Si, après aspiration, du sang ou une coloration suspecte apparaît dans le contenu de la seringue, ne pas injecter le vaccin et le jeter. Recommencer la vaccination en utilisant une autre dose et un point d'injection différent.

### **Posologie avant exposition**

#### **Primovaccination**

Trois injections intramusculaires de 1,0 mL,

soit une injection aux **jours 0, 7 et 21 (ou 28)**.

Les personnes en bonne santé qui reçoivent le schéma approprié de vaccination antirabique produiront des anticorps et, de ce fait, la détermination systématique des titres d'anticorps antirabiques après vaccination n'est pas recommandée dans leur cas. Les anticorps neutralisants apparaissent 7 jours après la deuxième dose de la primovaccination et persistent pendant au moins 2 ans après la troisième dose.

Le Laboratoire national canadien de référence pour la rage considère comme acceptable un titre d'anticorps  $\geq 0,5$  UI/mL déterminé par la méthode RFFIT. Le titrage des anticorps après l'immunisation peut être recommandé pour les personnes qui s'attendent à être fréquemment exposées au virus de la rage et les sujets dont la réponse immunitaire peut être réduite en raison d'une maladie, d'un traitement ou d'un âge avancé.

### **Vaccination de rappel**

La dose individuelle de rappel est de 1 mL, administrée par voie intramusculaire.

Les personnes qui présentent un risque élevé continu d'exposition, tels certains vétérinaires, doivent subir un dépistage des anticorps antirabiques tous les 2 ans (méthode RFFIT); les personnes qui manipulent le virus vivant en laboratoire ou dans des établissements où l'on fabrique le vaccin et qui risquent d'être exposées sans s'en rendre compte doivent subir un dépistage des anticorps tous les 6 mois.

Les sujets ayant des titres d'anticorps trop faibles doivent recevoir une dose de rappel de RABAVERT.

Par ailleurs, des doses de rappel peuvent être administrées tous les 2 à 5 ans, si la situation n'exige pas de suivi sérologique, et selon le niveau de risque d'exposition au virus de la rage.

### Posologie après exposition chez des personnes non vaccinées auparavant

L'immunisation doit être amorcée le plus tôt possible après l'exposition au virus de la rage. La série vaccinale complète comporte 5 doses de 1 mL,

soit une injection aux **jours 0, 3, 7, 14 et 28**

conjointement avec l'administration d'immunoglobulines antirabiques (IGR) humaines au jour 0. D'autres calendriers d'immunisation ont aussi été validés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

La prophylaxie après exposition doit être amorcée le plus tôt possible et doit être offerte à toute personne exposée au virus de la rage, indépendamment du temps écoulé depuis l'incident. Si l'animal suspect est domestique et peut être mis en quarantaine, l'immunisation peut être reportée compte tenu de l'état de l'animal pendant la période d'observation de 10 jours. Cependant, si la personne a été mordue à la tête ou au cou, on doit amorcer le traitement prophylactique immédiatement sans attendre la fin de la période d'observation de 10 jours. Lorsque l'exposition est signalée tardivement, une prophylaxie peut être instaurée jusqu'à 6 mois, et même plus, après l'exposition au virus de la rage.

Le traitement doit commencer par l'administration d'IGR (humaines) à raison de 20 UI/kg de poids corporel. Cette démarche s'applique à tous les groupes d'âge, y compris les nourrissons et les enfants. La posologie recommandée d'IGR humaines ne doit pas dépasser 20 UI/kg de poids corporel, car une dose supérieure pourrait nuire à la production active d'anticorps. Pour connaître les renseignements concernant l'administration et la posologie des IGR humaines ou animales, consulter la notice de conditionnement du produit.

Comme la production d'anticorps déclenchée par la vaccination commence dès la première semaine, il n'est pas indiqué d'administrer des IGR après le 8<sup>e</sup> jour suivant l'instauration de la prophylaxie après exposition avec RABAVERT. Si cela est possible du point de vue anatomique, on doit infiltrer la lésion et la région qui l'entoure au moyen de la dose complète d'IGR. Toute quantité restante d'IGR doit être administrée par voie i.m. à un site éloigné du point d'injection du vaccin antirabique. Les IGR ne doivent jamais être administrées dans la même seringue ni au même point d'injection que le vaccin antirabique.

Comme il a été démontré que la production d'anticorps à la suite de la vaccination au moyen du schéma recommandé de RABAVERT est satisfaisante, le titrage systématique des anticorps sériques après l'immunisation n'est pas nécessaire. Le dépistage sérologique est indiqué uniquement dans des circonstances particulières, par exemple pour les patients immunodéprimés (méthode RFFIT).

#### Posologie après exposition chez des personnes vaccinées auparavant

En cas d'exposition au virus de la rage chez une personne **ayant déjà été immunisée**, on doit administrer :

deux doses de 1,0 mL chacune de RABAVERT par voie i.m. (dans le muscle deltoïde)

à raison d'une injection au **jour 0 (immédiatement après l'exposition) et au jour 3.**

On ne doit pas administrer d'IGR dans ce cas. Les personnes considérées comme ayant déjà été immunisées sont celles a) qui ont reçu la série complète de vaccination avant exposition ou un traitement prophylactique après exposition au moyen de RABAVERT ou d'un autre vaccin préparé sur culture tissulaire ou b) qui ont présenté des titres protecteurs établis d'anticorps en réponse à un autre vaccin antirabique, ou à la suite d'une vaccination selon un calendrier ou une voie d'administration non approuvés. Lorsqu'on ne connaît pas le statut immunitaire d'une personne ayant déjà été vaccinée, il est recommandé d'administrer le traitement prophylactique complet après exposition au virus de la rage (IGR plus 5 doses du vaccin). Dans de tels cas, si on peut démontrer la présence de taux protecteurs d'anticorps neutralisants dans un échantillon de sérum prélevé avant l'administration du vaccin (méthode RFFIT), on peut cesser le traitement après au moins deux doses du vaccin.

## **Administration**

Avant leur administration, les produits injectés par voie parentérale doivent être examinés visuellement afin de déceler la présence de particules ou toute décoloration. En présence d'une de ces deux anomalies, ne pas administrer le vaccin.

La trousse comprend un flacon de poudre lyophilisée, une seringue contenant 1 mL de diluant, une aiguille stérile pour la reconstitution et une aiguille stérile pour l'injection intramusculaire. La plus longue des deux aiguilles de la trousse est celle devant être utilisée pour la reconstitution. Fixer cette aiguille à la seringue contenant le diluant stérile fourni avec RABAVERT. Puis, insérer l'aiguille dans le flacon de vaccin à un angle de 45 degrés et y injecter lentement tout le diluant (1 mL). Mélanger doucement afin d'éviter la formation de mousse. Après dilution, la poudre blanche lyophilisée donne une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement rosâtre. Prélever dans la seringue tout le vaccin dissous et remplacer l'aiguille par la plus petite pour l'injection i.m. Le vaccin reconstitué doit être utilisé immédiatement.

On doit utiliser une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque patient. Après usage, on doit jeter l'aiguille de façon adéquate, sans remettre le capuchon (voir la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

La lyophilisation du vaccin est effectuée sous pression réduite et les flacons sont fermés sous vide. Si la pression à l'intérieur du flacon n'était pas négative, l'injection du diluant stérile fourni avec RABAVERT créerait une pression positive excessive dans le flacon. Après la reconstitution du vaccin, il est recommandé de dévisser la seringue de l'aiguille pour éliminer la pression négative et faciliter le retrait du vaccin. Éviter de provoquer une pression positive excessive, car cela pourrait empêcher le retrait de la quantité appropriée de vaccin.

<b>Flacon</b>	<b>Volume de diluant à ajouter dans le flacon</b>	<b>Volume disponible approximatif</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
1 flacon de poudre lyophilisée contenant une dose unique	1 mL	1 mL	≥ 2,5 UI de l'antigène du virus de la rage par mL de vaccin

## **SURDOSAGE**

Les données mises à notre disposition sont insuffisantes.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'injection intramusculaire de RABAVERT (vaccin antirabique) stimule la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes, procurant ainsi une protection adéquate contre le virus de la rage.

### **Pharmacodynamie**

#### **Immunisation avant exposition**

Le pouvoir immunogène de RABAVERT a été démontré dans des études cliniques menées en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. Lorsque le vaccin a été administré conformément au calendrier d'immunisation recommandé (jours 0, 7 et 21 ou 28), on a observé des titres adéquats d'anticorps (0,5 UI/mL) chez 100 % des vaccinés au jour 28 ou avant. La persistance de titres d'anticorps  $\geq 0,5$  UI/mL pendant plus de 2 ans après l'immunisation avec RABAVERT a été évaluée dans des études cliniques.

#### **Immunisation avant exposition chez les enfants**

L'administration de RABAVERT avant exposition a entraîné la production de titres d'anticorps supérieurs à 0,5 UI/mL au jour 14 chez les 11 enfants de 2 ans et plus qui ont participé à une étude thaïlandaise.

#### **Prophylaxie après exposition**

Des études cliniques menées auprès de patients ayant été exposés au virus de la rage ont montré que RABAVERT, administré après exposition selon le schéma recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), soit 5 ou 6 doses de 1 mL administrées par voie i.m. (aux jours 0, 3, 7, 14 et 28), déclenche la production de titres protecteurs d'anticorps neutralisants ( $> 0,5$  UI/mL) chez 98 % des patients en 14 jours et chez 100 % des sujets au jour 30. Des résultats similaires ont été obtenus dans plusieurs études menées auprès de volontaires en bonne santé qui avaient reçu le vaccin conformément au calendrier d'immunisation après exposition recommandé par l'OMS (vaccination après exposition « simulée »).

Des échecs thérapeutiques sont survenus, mais dans presque tous les cas, la vaccination n'avait pas été effectuée conformément au protocole recommandé pour la prophylaxie après exposition. Cependant, on a observé de très rares cas de rage qui sont survenus malgré l'instauration d'un traitement approprié. L'inoculation du virus de la rage directement dans les terminaisons nerveuses pourrait expliquer ces infections.

### Prophylaxie après exposition chez les enfants

RABAVERT a été administré à 91 enfants de 1 à 5 ans et à 436 enfants et adolescents de 6 à 20 ans dans une étude de surveillance sérologique de 10 ans. Le vaccin s'est révélé efficace dans les deux groupes d'âge. Aucun des sujets n'a contracté la rage.

### **Pharmacocinétique**

Sans objet

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

RABAVERT (vaccin antirabique) doit être entreposé à une température se situant entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Le vaccin doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution. On ne doit pas administrer le vaccin après la date de péremption inscrite sur l'emballage et le flacon.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

RABAVERT (vaccin antirabique) se présente sous forme de poudre blanche lyophilisée en vue d'une reconstitution dans de l'eau pour injection avant son utilisation; le vaccin reconstitué est une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement rosâtre.

RABAVERT doit être examiné visuellement avant et après sa reconstitution afin de déceler la présence de particules ou tout changement dans l'aspect du vaccin. Le cas échéant, ne pas administrer le vaccin. Pour connaître l'aspect du vaccin, voir DESCRIPTION.

Le vaccin sous forme de poudre doit être reconstitué avec le diluant fourni dans l'emballage. Agiter doucement le vaccin reconstitué et l'administrer immédiatement.

Le vaccin inutilisé et tout autre déchet doivent être éliminés conformément aux règlements locaux.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Composition**

Une dose unique (1 mL) de RABAVERT (vaccin antirabique) contient  $\geq 2,5$  UI de l'antigène du virus de la rage.

Excipients : édétate disodique (de 0,2 à 0,3 mg), chlorure d'hydrogène, polygeline (de 9,0 à 12,0 mg), L-glutamate de potassium (de 0,8 à 1,0 mg), chlorure de sodium (de 4,0 à 5,0 mg), saccharose (de 20,0 à 100,0 mg), trométamol (de 3,0 à 4,0 mg), eau pour injection.

Résidus entrant dans le procédé de fabrication : amphotéricine B, chlortétracycline, albumine sérique humaine, néomycine et ovalbumine.

### **Conditionnement**

1 flacon de poudre lyophilisée contenant une dose unique

1 seringue jetable préremplie de diluant stérile (1 mL) pour la reconstitution de RABAVERT (vaccin antirabique)

1 aiguille courte pour l'injection (calibre 25 et 1 pouce de longueur)

1 aiguille longue pour la reconstitution (calibre 21 et 1,5 pouce de longueur)

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	vaccin antirabique
Nom chimique :	sans objet
Formule moléculaire et poids moléculaire :	sans objet
Formule développée :	sans objet
Propriétés physicochimiques :	sans objet

#### Caractéristiques du produit

RABAVERT (vaccin antirabique) est une poudre stérile lyophilisée obtenue à partir de la souche virale fixe Flury LEP reproduite dans des cultures primaires de fibroblastes de poulets. La souche Flury LEP provient de l'American Type Culture Collection après 59 passages sur œuf. La multiplication virale s'effectue dans un milieu de culture cellulaire synthétique additionné d'albumine humaine, de polygeline (gélatine bovine traitée) et d'antibiotiques.

Le virus est inactivé par la  $\beta$ -propiolactone et traité par centrifugation zonale en gradient de densité sur saccharose. Le vaccin est lyophilisé après ajout d'une solution stabilisatrice à base de polygeline tamponnée et de glutamate de potassium. Une dose du vaccin reconstitué contient  $\leq 12$  mg de polygeline (gélatine bovine traitée),  $\leq 0,3$  mg d'albumine sérique humaine, 1 mg de L-glutamate de potassium et 0,3 mg d'édétate disodique. De petites quantités de sérum bovin sont utilisées dans les cultures cellulaires. Les dérivés bovins proviennent de pays reconnus pour n'avoir jamais eu de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine. Le produit final peut contenir des quantités minimales de protéines de poulet. Le contenu en ovalbumine est  $\leq 3$  ng/dose (1 mL) selon la méthode ELISA. Les antibiotiques (néomycine, chlortétracycline et amphotéricine B), ajoutés pendant la multiplication cellulaire et virale, sont largement éliminés au cours des étapes suivantes du processus de fabrication. La préparation finale du vaccin contient  $\leq 10$  mcg de néomycine,  $\leq 200$  ng de chlortétracycline et  $\leq 20$  ng d'amphotéricine B par dose.

RABAVERT doit être administré par injection intramusculaire (i.m.). Le vaccin ne contient aucun agent de conservation et doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution avec le diluant (eau pour injection) stérile fourni avec le vaccin.

La puissance du produit final est déterminée par la mesure du pouvoir protecteur chez la souris établie par les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis au moyen de la norme de référence américaine. La puissance d'une dose (1,0 mL) de RABAVERT est d'au moins 2,5 UI de l'antigène du virus de la rage.

RABAVERT se présente sous forme de poudre blanche lyophilisée en vue d'une reconstitution avec le diluant avant son utilisation; le vaccin reconstitué est une solution claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement rosâtre.

### **Inactivation virale**

Seule l'albumine sérique humaine homologuée au Canada est utilisée pour la production de RABAVERT. L'albumine sérique humaine présente dans le vaccin est donc conforme aux critères de l'USP concernant l'inactivation virale.

## **ESSAIS CLINIQUES**

### Immunisation avant exposition

Le pouvoir immunogène de RABAVERT a été démontré dans des études cliniques menées dans différents pays, tels les États-Unis<sup>1,2</sup>, la Croatie<sup>3</sup>, le Royaume-Uni<sup>4</sup> et la Thaïlande<sup>5,6</sup>. On a observé des titres protecteurs d'anticorps chez 100 % des sujets qui avaient reçu le vaccin conformément au calendrier d'immunisation recommandé (jours 0, 7 et 21 ou jours 0, 7 et 28). Dans deux études contrôlées menées à simple insu et avec répartition aléatoire auprès de 101 sujets aux États-Unis, on a observé des titres d'anticorps > 0,5 UI/mL chez tous les participants au jour 28<sup>1,2</sup>. Dans une étude contrôlée menée à double insu et avec répartition aléatoire auprès de 25 sujets en Croatie<sup>3</sup>, dans une étude contrôlée avec répartition aléatoire menée auprès de 15 sujets au Royaume-Uni<sup>4</sup> et dans une étude non contrôlée menée auprès de 22 sujets en Thaïlande<sup>5,6</sup>, tous les participants ont présenté des titres d'anticorps > 0,5 UI/mL au jour 14 (injections aux jours 0, 7 et 21).

La capacité de RABAVERT de provoquer une réponse anamnétique chez des sujets ayant déjà été immunisés a été évaluée dans le cadre du suivi de quatre études cliniques contrôlées menées à l'insu et avec répartition aléatoire<sup>1,2,7,8</sup>. Dans une étude américaine, 140 sujets ont reçu une ou deux doses de rappel environ 1 an après une primovaccination avant exposition comportant trois doses. Avant la dose de rappel, les titres d'anticorps étaient > 0,5 UI/mL chez tous les sujets<sup>2</sup>. Les titres moyens géométriques (TMG) de 2,33 UI/mL avant la vaccination de rappel ont augmenté à 51,23 UI/mL 7 jours après l'administration d'une dose de rappel. Par ailleurs, les titres d'anticorps mesurés 7 jours après l'administration de deux doses de rappel (aux jours 0 et 3) ont augmenté, passant de 1,84 UI/mL à 51,67 UI/mL<sup>2</sup>. Dans une autre étude, des personnes immunisées au moyen d'un vaccin antirabique préparé sur des cellules diploïdes humaines (VCDH) ont reçu une vaccination de rappel au moyen de

RABAVERT environ 4 ans plus tard. Les 22 participants de cette étude ont présenté une réponse anamnétique au jour 14 après la dose de rappel<sup>7</sup>.

Dans trois études, dont deux effectuées aux États-Unis<sup>1,2</sup> et une en Croatie<sup>8</sup>, les TMG étaient plus de 10 fois plus élevés à la suite de la vaccination de rappel avec RABAVERT administré par voie i.m. 1, 2 ou 3 ans après la primovaccination, que les sujets aient reçu RABAVERT ou un VCDH en primovaccination.

On a évalué la persistance des anticorps après une immunisation au moyen de RABAVERT. Dans une étude contrôlée menée à simple insu et avec répartition aléatoire au Royaume-Uni, on a observé des titres d'anticorps neutralisants  $> 0,5$  UI/mL 2 ans après l'immunisation dans les 6 échantillons de sérum testés<sup>4</sup>. Dans une autre étude contrôlée menée à simple insu et avec répartition aléatoire aux États-Unis, des titres protecteurs d'anticorps étaient toujours observés 2 ans après l'immunisation chez les 19 sujets qui avaient reçu RABAVERT par voie intramusculaire<sup>1</sup>. Au cours du suivi de cette étude, les 10 sujets évalués 14 ans après une vaccination de rappel présentaient des titres protecteurs d'anticorps neutralisants  $> 1:5$ . Chez tous ces sujets, les titres d'anticorps étaient plus de 10 fois plus élevés après une seule dose de rappel<sup>9</sup>.

Le pouvoir immunogène de RABAVERT administré par voie intradermique dans le cadre d'une immunisation avant exposition a été démontré dans une étude clinique effectuée en Thaïlande. On a observé des titres d'anticorps adéquats ( $\geq 0,5$  UI/mL) au jour 14 après l'immunisation chez 100 % des sujets ( $n = 24$ ) qui avaient reçu des doses de 0,1 mL du vaccin par voie intradermique conformément au calendrier de vaccination recommandé avant exposition (jours 0, 7 et 21), mais les titres d'anticorps étaient significativement plus élevés chez les sujets ayant reçu le vaccin par voie intramusculaire<sup>10</sup>.

#### Immunisation avant exposition chez les enfants

Dans une étude thaïlandaise, l'administration de RABAVERT avant exposition a entraîné la production de titres d'anticorps supérieurs à 0,5 UI/mL au jour 14 chez les 11 enfants de 2 ans et plus qui avaient participé à cette étude<sup>11</sup>.

#### Prophylaxie après exposition

Lorsqu'il est administré après exposition selon le calendrier recommandé par les Centers for Disease Control (CDC), soit 5 doses de 1 mL par voie i.m. (aux jours 0, 3, 7, 14 et 28) ou selon le calendrier recommandé par l'OMS, soit 5 ou 6 doses de 1 mL par voie i.m. (aux jours 0, 3, 7, 14 et 30, et une dose facultative au jour 90), RABAVERT déclenche la production de titres protecteurs d'anticorps neutralisants. Dans des études menées ailleurs qu'aux États-Unis, on a observé des titres d'anticorps  $> 0,5$  UI/mL chez 158/160 patients<sup>5,6,12-15</sup> au jour 14 après la première dose et chez 215/216 patients aux jours 28 à 38.

Parmi ces patients, 203 ont été suivis pendant au moins 10 mois et aucun cas de rage n'a été rapporté<sup>5,6,12-18</sup>. Certains patients ont reçu des immunoglobulines antirabiques humaines (IGRH) à raison de 20 à 30 UI par kg de poids corporel ou des immunoglobulines antirabiques équine (IGRE) à raison de 40 UI par kg de poids corporel en même temps que la première dose du vaccin. Dans deux études<sup>5,12</sup>, l'ajout d'IGRH ou d'IGRE a causé une légère réduction des TMG qui n'était ni importante sur le plan clinique ni significative du point de vue statistique. Dans une étude<sup>15</sup>, les patients qui avaient reçu des IGRH ont présenté des TMG significativement plus faibles ( $p < 0,05$ ) au jour 14, mais ces réductions n'étaient pas importantes sur le plan clinique. On n'a observé aucune différence significative du point de vue statistique après le jour 14.

Les résultats de plusieurs études, menées auprès de volontaires en bonne santé ayant reçu le vaccin après exposition (immunisation après exposition « simulée ») selon le calendrier recommandé par l'OMS<sup>7,19-21</sup>, ont montré que 205/208 personnes vaccinées présentaient des titres protecteurs d'anticorps  $> 0,5$  UI/mL dans les échantillons de sérum prélevés aux jours 28 à 30.

Des échecs thérapeutiques sont survenus (à l'étranger), mais dans presque tous les cas, la vaccination n'avait pas été effectuée conformément au protocole recommandé pour la prophylaxie après exposition<sup>22-25</sup>. Cependant, on a observé de très rares cas de rage qui sont survenus malgré l'instauration d'un traitement approprié<sup>26</sup>. L'inoculation du virus de la rage directement dans les terminaisons nerveuses pourrait expliquer ces infections.

Plusieurs études cliniques<sup>27,28</sup> ont démontré que RABAVERT, administré par voie intradermique (i.d.) conformément au calendrier de vaccination après exposition recommandé par l'OMS (calendrier de vaccination adopté par la Croix-Rouge thaïlandaise : 2 doses i.d. de 0,1 mL administrées à 2 points d'injection différents [jours 0, 3 et 7] et une dose i.d. aux jours 28 et 90, ou le calendrier de vaccination après exposition de 8 doses i.d. de 0,1 mL administrées à 8 points d'injection différents au jour 0, 4 doses i.d. de 0,1 mL au jour 7 et une dose i.d. de 0,1 mL aux jours 28 et 90) a entraîné la production de titres adéquats d'anticorps neutralisants.

L'efficacité de RABAVERT, administré selon le calendrier de vaccination après exposition utilisant 2 points d'injection différents adopté par la Croix-Rouge thaïlandaise, a été démontrée dans une étude clinique effectuée aux Philippines. Cent treize (113) sujets ayant été mordus par des animaux de laboratoire reconnus comme enragés ont été traités au moyen de RABAVERT et d'immunoglobulines antirabiques. Tous les sujets étaient vivants et en bonne santé après 1 an de suivi<sup>29</sup>.

#### *Prophylaxie après exposition chez les enfants*

RABAVERT a été administré en prophylaxie après exposition chez 91 enfants de 1 à 5 ans et 436 enfants et adolescents de 6 à 20 ans dans une étude de surveillance sérologique de 10 ans<sup>16</sup>. Le vaccin s'est révélé efficace dans les deux groupes d'âge. Aucun de ces sujets n'a contracté la rage.

Un nouveau-né qui avait reçu RABAVERT aux jours 0, 3, 7, 14 et 30 a présenté un titre d'anticorps de 2,34 UI/mL au jour 37. On n'a pas relevé de réaction défavorable significative sur le plan clinique chez ce nourrisson<sup>30</sup>.

### Aspect démographique et plan de l'étude

**Tableau 4 – Sommaire de l'aspect démographique des études cliniques portant sur une indication en particulier**

Étude	Organisation de l'étude	Calendrier et voie d'administration	Nombre de participants	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
<b>Avant exposition</b>					
Réf. 1	Simple insu, répartition aléatoire, contrôlée	Jours 0, 7, 28 (i.m. ou i.d.)	Total : 78 i.d. : 59	(21-37)	H : 35 (45 %) F : 43 (55 %)
			i.m. : 19 (VCEPP)	23,6 (21-32)	H : 8 (42 %) F : 11 (58 %)
Réf. 2	Simple insu, répartition aléatoire, contrôlée	Jours 0, 7, 28 (i.m. seulement)	Total : 165 (83 : VCEPP)	24,8 (20-49)	H : 73 (44 %) F : 92 (56 %)
<b>Rappel</b>					
Réf. 2	À l'insu, répartition aléatoire, contrôlée	Une ou deux doses de rappel (i.m.) (jour 0 ou jours 0 et 3)	140	25,4 (21-44)	H : 59 (42 %) F : 81 (58 %)
Réf. 1	Simple insu, répartition aléatoire, contrôlée	Jours 0, 7, 28 (i.m. ou i.d.)	Total : 78 i.d. : 59	(21-37)	H : 35 (45 %) F : 43 (55 %)
			i.m. : 19 (VCEPP)	23,6 (21-32)	H : 8 (42 %) F : 11 (58 %)
<b>Après exposition</b>					
Réf. 31	Répartition aléatoire, contrôlée, deux centres	Jours 0, 3, 7, 14, 30, 90 (i.m., 1,0 mL)	Total : 211	28,9 (2-78)	H : 78 (37 %) F : 133 (63 %)
		Jours 0-0, 3-3, 7-7, 30, 90 (i.d. 0,1 mL)	57 ayant reçu le VCEPP par voie i.m.	33,6 (5-66)	H : 28 (49 %) F : 29 (51 %)

Étude	Organisation de l'étude	Calendrier et voie d'administration	Nombre de participants	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
Réf. 4	Double insu, répartition aléatoire, un seul centre, contrôlée	2 doses i.m. au jour 0 1 dose i.m. aux jours 3 et 7	Total : 185 93 ayant reçu le schéma après exposition	(19-25)	Hommes seulement
Réf. 16	Non contrôlée	Jours 0, 3, 7, 14, 30 et 90	56 après exposition à des cas de rage animale établis	Indéterminé	Indéterminé

i.m. = intramusculaire; i.d. = intradermique; H = hommes; F = femmes; VCEPP = vaccin préparé sur cellules d'embryons de poulet purifiées

Dans les études marquantes sur l'immunisation avant exposition et la vaccination de rappel<sup>1,2</sup>, la population regroupait des hommes et des femmes adultes en proportions égales, la plupart âgés de 18 à 30 ans et en bonne santé (voir le Tableau 4). Dans les études marquantes sur le traitement après exposition<sup>4,16,31</sup>, la population regroupait des volontaires adultes en bonne santé ayant reçu une prophylaxie après exposition « simulée » ou des sujets ayant été exposés à des cas de rage animale présumés ou établis.

## Résultats des études

**Tableau 5 - Résultats des études portant sur une indication en particulier**

Paramètres principaux	Valeur associée et signification statistique pour des posologies données du vaccin	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
<b>Avant exposition</b>		
Réf. 1	Titres d'anticorps neutralisant le virus (ANV) > 0,5 UI/mL au jour 28 chez 100 % des sujets	Comparateur actif : vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines (VCDH) (Mérieux) Titres d'ANV > 0,5 UI/mL chez 100 % des sujets
Réf. 2	Titres d'ANV > 0,5 UI/mL chez 100 % des sujets	Comparateur actif : VCDH (Mérieux) Titres d'ANV > 0,5 UI/mL chez 100 % des sujets

<b>Paramètres principaux</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour des posologies données du vaccin</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif</b>
<b>Rappel</b>		
Réf. 2	Titres d'anticorps > 0,5 UI/mL avant la dose de rappel chez tous les sujets Hausse des TMG de 2,33 UI/mL avant la dose de rappel à 51,23 UI/mL au jour 7 après une dose de rappel, et de 1,84 UI/mL à 51,67 UI/mL après deux doses de rappel	Non disponible
Réf. 1	Titres d'ANV > 0,5 UI/mL au jour 7 après une vaccination de rappel chez 100 % des sujets	Non disponible
<b>Après exposition</b>		
Réf. 31	Titres d'ANV > 0,5 UI/mL chez tous les sujets au jour 14	Comparateur actif : Vaccin antirabique préparé sur cellules Vero purifiées (VCVP) administré par voie i.m. (Aventis Pasteur) Titres d'ANV > 0,5 UI/mL chez 100 % des sujets au jour 14 Vaccin VCEPP administré par voie i.d. Titres d'ANV > 0,5 UI/mL chez 100 % des sujets au jour 14
Réf. 4	Titres d'ANV > 0,5 UI/mL chez tous les sujets au jour 14	Comparateur actif : (VCDH) (Mérieux) pas de différences significatives entre le VCEPP et le VCDH
Réf. 16	Titre moyen d'anticorps = 4,45 UI/mL après la dernière dose; survie = 100 % après 19 à 24 mois de suivi	Non disponible

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### *Pharmacodynamie*

Le pouvoir protecteur du vaccin préparé sur cellules d'embryons de poulet purifiées (VCEPP) a été comparé à celui du vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines (VCDH) ayant un pouvoir antigénique similaire. Les modèles expérimentaux utilisés pour cette comparaison ont été la production d'anticorps chez des souris et des singes, la mesure du pouvoir protecteur chez des souris et des cobayes immunisés et une vaccination après exposition chez des cobayes.

### Production d'anticorps

Des tests sur la production d'anticorps ont été effectués chez des souris afin de comparer des lots de VCEPP et de VCDH de forte puissance. On a aussi comparé des lots de faible puissance. Des taux d'anticorps étaient décelables au jour 14 après l'injection et aucune différence notable n'a été observée entre les deux types de vaccins, ni entre les lots de fort ou de faible pouvoir antigénique.

Des singes *Macaca fascicularis* ont reçu une ou plusieurs injections du VCEPP ou du VCDH. Tous les animaux avaient des titres décelables d'anticorps au jour 7, indépendamment du vaccin administré et du calendrier de vaccination (n = 6 animaux/groupe). On a observé des titres d'anticorps comparables au jour 30 dans les groupes ayant reçu une seule injection de l'un ou l'autre des vaccins. Les titres d'anticorps au jour 30 étaient légèrement supérieurs dans les groupes ayant reçu plusieurs injections par rapport à ceux n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin.

### Mesure du pouvoir protecteur

On a observé une protection complète chez des cobayes vaccinés au préalable avec l'un ou l'autre des deux vaccins et ayant reçu une injection intramusculaire périphérique de virus de la souche fixe CVS27. À la concentration la plus élevée des vaccins, on n'a pas observé une protection aussi efficace chez les souris. Seulement 56 % des souris du groupe VCEPP et 62 % de celles du groupe VCDH ont survécu à l'injection intracérébrale de virus de la souche CVS27.

### Immunsation après exposition

Des cobayes ont reçu une dose de virus d'une souche qui provoquait normalement la mort de 80 % des animaux témoins, le temps d'incubation moyen étant de 8,5 jours. Les animaux ont reçu soit le VCEPP soit le VCDH 3 heures après l'injection de virus et tous les jours pendant 4 autres jours. Six animaux sur 10 dans le groupe VCEPP et 7 sur 10 dans le groupe VCDH ont survécu, le temps moyen de survie étant de 7,7 à 7,9 jours. Les deux vaccins ont procuré une protection significative si l'on se fonde sur le nombre réel d'animaux survivants.

Pour la mesure du pouvoir protecteur chez les souris, on a utilisé des doses de virus de la « souche NYC sauvage des rues » administrées par voie intramusculaire (environ 5 fois la  $DL_{50}$ ) qui ont provoqué la mort de tous les animaux témoins (100 %), le temps de survie moyen étant de 16,5 jours. La vaccination a été amorcée 3 heures ou 24 heures après l'injection du virus. Des groupes de souris NMRI (n = 16/groupe) ont reçu 4 injections quotidiennes de vaccin, suivies d'une 5<sup>e</sup> dose 24 ou 72 heures plus tard. Les expériences ont duré de 28 à 42 jours. On a obtenu de meilleurs taux de protection lorsque la vaccination était instaurée 3 heures plutôt que 24 heures après l'injection du virus. Dans chacune des cinq expériences effectuées, les taux de survie ont été plus élevés dans le groupe VCEPP que dans le groupe VCDH. Les pourcentages d'animaux survivants dans le groupe VCEPP ont varié de 50 % à 93 %, le temps moyen de survie étant de 13,0 à 18,0 jours, tandis qu'ils ont varié de 19 % à 75 % dans le groupe VCDH avec un temps moyen de survie de 12,5 à 15,7 jours.

L'administration d'une dose de VCEPP ou de VCDH 3 heures après l'injection d'une faible dose du virus de la rage de souche CVS27, suivie de 4 autres injections quotidiennes du vaccin, a entraîné des taux de survie de 50 % à 56 % chez les souris infectées (n = 16 souris/groupe). Un vaccin purifié sur cellules d'encéphale de souris a procuré un taux de survie de 25 % seulement. Lorsqu'on a utilisé une dose de virus 10 fois plus élevée, on a obtenu des taux de survie de 0 %, indépendamment du vaccin administré. Les temps moyens de survie dans tous les groupes ont varié de 7,0 à 7,6 jours. La durée de cette expérience a été de 28 jours.

### *Pharmacocinétique*

Aucune étude sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion n'a été réalisée, car ce genre d'étude n'est pas pertinent pour ce type de vaccin. Les effets pharmacodynamiques du vaccin et la production d'anticorps protecteurs ont été décrits ci-dessus.

## **TOXICOLOGIE**

### *Études sur la toxicité*

Des études sur la toxicité de RABAVERT ont été effectuées en utilisant la préparation finale du vaccin. L'exécution des épreuves de toxicité, y compris le choix des modèles animaux et des doses/schémas posologiques, étaient conformes aux normes scientifiques et réglementaires utilisées pour l'évaluation des vaccins.

**Tableau 6 – Études sur la toxicité**

<b>Toxicologie</b>	<b>Animaux</b>	<b>Nombre et sexe</b>	<b>Dose</b>	<b>Sommaire des résultats</b>
Toxicité d'une dose unique	Souris	10 m 10 f	0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL	Tous les animaux ont survécu. Le gain pondéral a été comparable à celui des témoins. Les doses de vaccin administrées par voie sous-cutanée ont été bien tolérées, jusqu'à la dose recommandée chez les humains inclusivement.
	Rats	10 m 10 f	0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL	Tous les animaux ont survécu. Le gain pondéral a été comparable à celui des témoins. Les doses de vaccin administrées par voie sous-cutanée ont été bien tolérées, jusqu'à la dose recommandée chez les humains inclusivement.
	Lapins	4 m 4 f	Placebo 1,0 mL	Tous les animaux ont survécu. La dose recommandée chez les humains a été bien tolérée tant au niveau intramusculaire que général.
Toxicité de doses multiples	Lapins	6 m 6 f	Placebo 1,0 mL	Tous les animaux ont survécu. Le vaccin était immunogène et la dose recommandée chez les humains administrée 5 fois (1 dose toutes les 2 semaines) a été bien tolérée tant au niveau intramusculaire que général. On a observé des hausses réversibles du taux de fibrinogène et des infiltrats inflammatoires transitoires aux points d'injection, ce qui est compatible avec l'administration d'un vaccin immunogène.
	Chiens	2 m 2 f	1,0 mL (5,0 UI)	Tous les animaux ont survécu. Le gain pondéral a été comparable à celui des témoins. Aucun effet indésirable sur l'état général et sur le comportement n'a été rapporté. Aucun signe de toxicité du vaccin n'a été observé.
	Singes	6 m – une dose 6 f – une dose  5 m – doses multiples 7 f – doses multiples	3,5 UI - VCEPP, 3,5 UI - VCDH	On n'a rapporté aucun cas de mortalité relié au traitement ni effet sur les paramètres cliniques ou le poids corporel. Dans la partie de l'étude portant sur l'administration d'une dose unique, on a observé des hausses sporadiques du taux des enzymes hépatiques (ASAT ou ALAT, ou les deux) chez certains animaux. Comme ces paramètres n'étaient pas affectés par une administration répétée, les auteurs ont conclu qu'il était peu probable que ces hausses soient reliées aux vaccins. La toxicité des vaccins évalués était faible, sinon nulle, après une ou plusieurs doses.

ASAT : alanine aminotransférase

ASAT : alanine aminoaspartate

### Profil de tolérance locale

Une étude sur la tolérance locale intramusculaire a été effectuée chez des lapins. Des doses de 0,5 mL (1,25 UI) de vaccin et de 0,5 mL de l'agent stabilisant ont été injectées par voie intramusculaire. Un examen histologique des points d'injection du vaccin et des points d'injection de l'agent stabilisant a été effectué. Sur le plan microscopique, les résultats étaient similaires. Les signes d'inflammation légère observés au jour 2 avaient disparu au jour 5. Les auteurs ont conclu que le vaccin était bien toléré localement. Le profil de tolérance intramusculaire locale a aussi été évalué après l'administration de doses uniques ou multiples dans les études de toxicologie chez les lapins. Les réactions locales étaient légères après 5 doses administrées par voie intramusculaire.

Une autre étude a porté sur le profil de tolérance chez des lapins qui avaient reçu le vaccin par voie intracutanée à raison de 0,1 mL (0,25 UI). On a comparé l'épaisseur de la peau aux points d'injection du vaccin à celle aux points d'injection d'une solution salée isotonique (témoins) tous les jours jusqu'à l'autopsie (jour 8). On a observé une légère augmentation de l'épaisseur du repli cutané aux jours 7 et 8. La fréquence des infiltrats cellulaires aux points d'injection était un peu plus élevée chez les animaux vaccinés. Les auteurs ont conclu que le vaccin provoquait une inflammation locale après une injection intracutanée.

En conclusion, dans les études en laboratoire comportant l'administration de doses uniques ou multiples, pertinentes sur le plan clinique, administrées à des espèces animales de petite ou de grande taille, RBAVERT s'est révélé immunogène et a entraîné la production de titres protecteurs d'anticorps, en plus d'offrir un bon profil de tolérance générale et locale.

## RÉFÉRENCES

1. Dreesen DW *et al.* Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for preexposure immunization. *Vaccine* 1989;7:397-400.
2. Briggs DJ *et al.* Purified chick embryo cell culture rabies vaccine: Interchangeability with human diploid cell culture rabies vaccine and comparison of one versus two-dose postexposure booster regimen for previously immunized persons. *Vaccine* 2001;19:1055-60.
3. Vodopija I *et al.* An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: A four-vaccine comparative immunogenicity study using a preexposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule. *Vaccine* 1986;4:245-8.
4. Nicholson KG *et al.* Preexposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: Serological and clinical responses in man. *Vaccine* 1987;5:208-10.
5. Wasi C *et al.* Purified chick embryo cell rabies vaccine (letter). *Lancet* 1986;1:40.
6. Wasi C *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of the new tissue culture rabies vaccine for human use (Purified chick embryo cell culture). In: Vodopija, Nicholson, Smerdel & Bijok (eds): Improvement in rabies postexposure treatment. Zagreb Institute of Public Health, Zagreb, Yougoslavie 1985, p. 85-94.
7. Bijok U *et al.* Clinical trials in healthy volunteers with the new purified chick embryo cell rabies vaccine for man. *J Commun Dis* 1984;16:61-9.
8. Vodopija R *et al.* Persistence of humoral immunity to rabies 1100 days after immunization and effect of a single booster dose of rabies vaccine. *Vaccine* 1997;15:571-4.
9. Dreesen DW, Briggs DJ. 14-year duration of rabies neutralizing antibody following booster with rabies PCECV and anamnestic response to a single booster dose. XII International Meeting on Research Advances and Rabies Control in the Americas, Oaxaca, Mexique, 2002.
10. Wasi C, Chaiprasithikul P, Chavanich L, Puthavathana P, Thongcharoen P, Trishanananda M. Effective pre- and post-exposure treatment with purified chick embryo rabies vaccine. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 1985;(2):67-73.
11. Lumbiganon P *et al.* Preexposure vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccines in children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1989; 7:99-101.
12. Ljubicic M *et al.* Efficacy of PCEC vaccine in postexposure rabies prophylaxis. In: Vodopija, Nicholson, Smerdel & Bijok (eds): Improvement in rabies postexposure treatment. Zagreb Institute of Public Health, Zagreb, Yougoslavie 1985, p. 95-101.
13. Selvakumar R, John TJ. Immune response to purified chick embryo cell culture rabies vaccine (Rabipur) in dog-bite victims. *Indian J Med Res* 1989;89:217-20.

14. Tanphaichitra D, Siristonpun Y. Study of the efficacy of a purified chick embryo cell vaccine in patients bitten by rabid animals. *Intern Med* 1987;3:158-60.
15. Wasi C *et al.* The abbreviated 2-1-1 schedule of purified chick embryo cell rabies vaccination for rabies postexposure treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:461-6.
16. Sehgal S *et al.* Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and postexposure prophylaxis of rabies in Indian population. *J Commun Dis* 1995; 27:36-43.
17. Madhusudana SN, Tripathi KK. Post exposure studies with human diploid cell rabies vaccine and purified chick embryo cell vaccine: Comparative Serological Responses in Man. *Zbl Bakt* 1989;271:345-50.
18. Sehgal S *et al.* Clinical evaluation of purified chick embryo cell antirabies vaccine for postexposure treatment. *J Commun Dis* 1988;20:293-300.
19. Suntharasamai P *et al.* Purified chick embryo cell rabies vaccine: Economical multisite intradermal regimen for postexposure prophylaxis. *Epidemiol Infect* 1987;99(3):755-65.
20. Meesomboon V *et al.* Antibody response to PCEC rabies vaccine. *Com Dis J* 1992;18:108-13.
21. Sehgal S. Report of the trials of PCEC (Purified Chick Embryo Cell) rabies vaccine in India. In: Vodopija, Nicholson, Smerdel & Bijok (eds.): Improvements in rabies postexposure treatment. Zagreb Institute of Public Health, Zagreb, Yougoslavie, 1985, p. 71-75.
22. Fishbein DB *et al.* Administration of human diploid-cell rabies vaccine in the gluteal area. *N Engl J Med* 1988;318:124-5.
23. Shill M *et al.* Fatal rabies encephalitis despite appropriate postexposure prophylaxis. A case report. *N Engl J Med* 1987;316:1257-8.
24. Wilde H *et al.* Failure of rabies postexposure treatment in Thailand. *Vaccine* 1989;7:49-52.
25. Kuwert EK *et al.* Postexposure use of human diploid cell culture rabies vaccine. *Dev Biol Stand* 1977;37:273-86.
26. Hemachudha T *et al.* Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis* 1999;28:143-4.
27. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, *et al.* Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull World Health Organ* 2000;78(5):693-8.

28. Madhusudana SN, Anand NP, Shamsundar R. Economical multi- site intradermal regimen with purified chick embryo cell vaccine (Rabipur) prevents rabies in people bitten by confirmed rabid animals. *Int J Infect Dis* 2002;6:210-4.
29. Quiambao BP, Dimaano EM, Ambas C, Davis R, Banzhoff A, Malerczyk C. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine* 2005 Feb 25;23(14):1709-14.
30. Lumbiganon P, Wasi C. Survival after rabies immunisation in newborn infant of affected mother. *Lancet* 1990;336:319-20.
31. Wasi C. Investigation of antibody response to post-exposure rabies vaccination combined with human rabies immune globuline (HRIG) between two types of tissue culture rabies vaccines, purified vero cell rabies vaccine (PVRV - Merieux) and purified chick embryo cell rabies vaccine (PCECV – Behring). Report BI 1.061/7T—304RA, 1999 (non publié).

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### RABAVERT

Vaccin antirabique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de RABAVERT pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RABAVERT. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE VACCIN

##### Les raisons d'utiliser ce vaccin :

RABAVERT est indiqué pour :

- une immunisation contre la rage avant exposition, dans le cadre d'une primovaccination ou d'une vaccination de rappel, chez tous les groupes d'âge;
- une prophylaxie contre la rage après exposition, chez tous les groupes d'âge.

##### Les effets de ce vaccin :

L'injection intramusculaire de RABAVERT stimule la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes, conférant ainsi une protection adéquate contre le virus de la rage.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

En raison de l'issue presque invariablement fatale de la rage, il n'y a aucune contre-indication à la vaccination prophylactique après exposition, y compris la grossesse.

Des antécédents de réactions anaphylactiques au vaccin ou à l'un des composants du vaccin ou du contenant constituent une contre-indication à l'immunisation avant exposition au moyen de ce vaccin.

Si vous souffrez d'une infection aiguë. La présence d'une infection sans gravité, comme un rhume banal, ne devrait pas être une raison de reporter la vaccination avant exposition, mais vous devriez en parler d'abord avec votre médecin ou votre infirmière.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Vaccin contre la rage

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Édétate disodique, chlorure d'hydrogène, polygeline, L-glutamate de potassium, chlorure de sodium, saccharose, trométamol, eau pour injection. Résidus entrant dans le procédé de fabrication : amphotéricine B, chlortétracycline, albumine sérique humaine, néomycine et ovalbumine.

##### La présentation :

RABAVERT est offert dans une trousse qui comprend :

1 flacon de poudre lyophilisée contenant une dose unique; et 1 seringue jetable préremplie de diluant stérile (1 mL) pour la reconstitution de RABAVERT, avec des aiguilles.

RABAVERT contient au moins 2,5 UI de l'antigène du virus de la rage.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

On a rapporté des réactions anaphylactiques et des troubles neuroparalytiques, tels l'encéphalite, une paralysie transitoire et le syndrome de Guillain-Barré, ayant un lien temporel avec l'utilisation de RABAVERT. On doit évaluer avec soin le risque du patient de contracter la rage avant de décider de cesser la vaccination.

**NE PAS ADMINISTRER RABAVERT PAR VOIE SOUS-CUTANÉE ET ÉVITER DE L'ADMINISTRER PAR VOIE INTRADERMIQUE.**

**NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.**

AVANT de recevoir RABAVERT, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous suivez une radiothérapie, un traitement antipaludique (contre la malaria), une corticothérapie ou d'autres traitements immunosuppresseurs;
- si vous présentez une maladie immunodépressive;
- si vous êtes allergique à ce vaccin ou à l'un des composants du vaccin ou du contenant;
- si vous avez perdu connaissance lors d'une injection. Un évanouissement peut survenir après, ou même avant, toute injection à l'aide d'une aiguille;
- si vous êtes enceinte ou croyez l'être. Le vaccin contre la rage peut quand même vous être administré si vous avez été, ou êtes susceptible d'avoir été, en contact avec le virus. Si le risque de contact avec le virus est jugé considérable, votre médecin vous indiquera si vous devez recevoir le vaccin contre la rage maintenant ou si vous devez attendre;
- si vous allaitez. Vous pouvez recevoir RABAVERT si le risque de contact avec le virus est jugé considérable. Votre médecin vous renseignera.

Comme tous les vaccins, RABAVERT pourrait ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes vaccinées.

#### INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Les médicaments qui peuvent présenter des interactions avec RABAVERT sont, entre autres :

- les antipaludiques (contre la malaria),
- les corticostéroïdes,
- les immunosuppresseurs.

RABAVERT peut être administré en même temps que d'autres vaccins. On changera de point d'injection pour chaque vaccin.

Il pourrait être nécessaire de vous faire une injection d'anticorps contre la rage (qu'on appelle immunoglobulines antirabiques). Si c'est le cas, l'injection d'immunoglobulines antirabiques sera administrée dans des membres différents.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

#### Dose habituelle :

##### A. Primovaccination (immunisation avant exposition)

Trois injections intramusculaires de 1,0 mL chacune, soit une injection aux **jours 0, 7 et 21 (ou 28)**

##### B. Vaccination de rappel

La dose de rappel individuelle est de 1,0 mL administrée par voie intramusculaire.

##### C. Prophylaxie après exposition

La série complète comporte 5 injections de 1,0 mL chacune, soit une injection aux **jours 0, 3, 7, 14 et 28** conjointement avec l'administration d'immunoglobulines antirabiques humaines au jour 0.

##### D. Prophylaxie après exposition chez les personnes vaccinées auparavant

Dans le cas d'exposition au virus de la rage chez une personne ayant déjà été vaccinée, on doit administrer deux doses (1,0 mL chacune) de RABAVERT par voie intramusculaire (muscle deltoïde), soit une injection au jour 0 (immédiatement après l'exposition) et une autre 3 jours plus tard.

On ne doit pas administrer d'immunoglobulines antirabiques humaines dans ce cas.

#### Oubli d'une dose :

Si une dose est oubliée, veuillez consulter votre médecin.

#### Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables signalés peuvent être :

- Très courants (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)
- Courants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- Peu courants (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- Rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000); ou
- Très rares (pouvant toucher moins de 1 personne sur 10 000).

On a rapporté, quoique très rarement, des réactions neurologiques comme celles mentionnées dans la section Mises en garde et précautions importantes ci-dessus ainsi que d'autres affections sévères touchant le cerveau et les nerfs qui avaient un lien temporel avec l'administration de RABAVERT. Consultez votre médecin si vous présentez l'une de ces réactions ou affections.

On doit évaluer avec soin votre risque de contracter la rage avant de décider de cesser la vaccination.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des réactions locales telles une enflure et une douleur au point d'injection, ainsi que des symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe, comme de la fatigue, de la fièvre, des maux de tête, des étourdissements, une faiblesse et une éruption cutanée pouvant aussi être rouge, boursoufflée et qui démange (très courants); une rougeur au point d'injection, une douleur abdominale, un gonflement des ganglions lymphatiques, une douleur musculaire et un malaise général, une douleur articulaire, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une diminution de l'appétit (courant).

On a rapporté de rares cas de frissons et de transpiration, de troubles circulatoires telles des bouffées de chaleur, de troubles visuels, de picotements ou d'engourdissement de la peau, de douleurs aux membres, de sensation d'être sur le point de s'évanouir, d'évanouissement et d'hypersensibilité.

Les réactions allergiques graves sont rares après avoir reçu un vaccin. Ces réactions peuvent comporter :

- difficulté à respirer;
- bleuissement de la langue ou des lèvres;
- enflure du visage et du cou ou d'autres parties du corps;
- baisse de la tension artérielle occasionnant un collapsus (effondrement soudain) et un choc.

Lorsque ces signes ou symptômes surviennent, ils se développent généralement très rapidement après l'administration du vaccin; consultez un médecin immédiatement.

Une fois amorcé, le traitement prophylactique contre la rage ne doit pas être interrompu ou cessé à cause de réactions indésirables locales ou de réactions générales légères reliées au vaccin antirabique. En règle générale, ces réactions disparaissent en quelques jours et répondent bien au traitement au moyen d'anti-inflammatoires et de médicaments contre la fièvre.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si RABAVERT cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des exposés de cas sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

**À l'intention des professionnels de la santé :**

Si un patient a 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.

**À l'intention du grand public :**

Si vous avez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière ou pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions ou éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018  
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931  
par courriel : [caefi@phac-aspc.gc.ca](mailto:caefi@phac-aspc.gc.ca)  
par le biais du site Web :  
<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

par courrier :

Agence de la santé publique du Canada  
Section de la sécurité des vaccins  
130, chemin Colonnade  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9 Indice de l'adresse 6502A

**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 médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :  
[www.valneva.ca](http://www.valneva.ca)

ou en communiquant avec le distributeur:

**Valneva Canada Inc.**  
3535 Saint-Charles Boul., Suite 600  
Kirkland QC H9H 5B9  
T. 1-855-356-0831

Bavarian Nordic A/S a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : juillet 2021

*Les marques de commerce sont détenues par  
Bavarian Nordic A/S.*

Fabriqué pour Bavarian Nordic A/S, Danemark  
Importé par Quality & Compliance Services Inc.  
Mississauga, ON L5N 1V8  
Importé pour Valneva Canada Inc.

**COMMENT CONSERVER LE VACCIN**

RABAVERT doit être entreposé à une température se situant entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Le vaccin doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution. On ne doit pas administrer le vaccin après la date de péremption inscrite sur l'emballage et le flacon.