MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

IMOVAX® Rage

Virus de la rage inactivé (PM/WI38 1503-3M)

Poudre et diluant pour suspension injectable

1 dose contient au moins 2,5 UI d'antigène rabique

Agent d'immunisation active pour la prévention de la rage

Code ATC : J07BG01 – vaccin antirabique inactivé, à virus entier

Sanofi Vaccins Canada Ltée

Toronto (Ontario), Canada

www.sanofi.ca

Date d'approbation initiale :

1er avril 1980

Date de révision :
2 Juillet 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283417 Sanofi version 19.2 datée du 30 juin 2026

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	Février 2024

TABLEAU DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4
1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4
2 CONTRE-INDICATIONS 4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Dose recommandée et modification posologique 8
4.3 Reconstitution 10
4.4 Administration 12
4.5 Dose oubliée 12
5 SURDOSAGE 12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 13
7.1 Populations particulières 16
8 EFFETS INDÉSIRABLES 17
8.1 Aperçu des effets indésirables 17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 20
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 20
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
10.1 Mode d'action 20

10.2 Pharmacodynamie 20
10.3 Pharmacocinétique 21
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 21
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 21
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE 22
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE 22
14 ESSAIS CLINIQUES 24
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 24
14.2 Résultats de l'étude 25
15 MICROBIOLOGIE 28
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IMOVAX® Rage est indiqué dans l'immunisation active des personnes de tous les groupes d'âge, afin de prévenir la maladie causée par le virus de la rage. Il est indiqué dans la prophylaxie antérieure à l'exposition au virus, ainsi que dans la prophylaxie postérieure à l'exposition.

IMOVAX® Rage doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du vaccin chez les enfants ont été démontrées. Les indications pour les nourrissons et les enfants sont les mêmes que pour les adultes.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur IMOVAX® Rage dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- La prophylaxie préexposition ne doit pas être administrée aux personnes hypersensibles au vaccin ou à tout composant de ce vaccin ou de son contenant. Pour la liste complète des composants, voir FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE. Les personnes à risque élevé de rage et qui présentent une hypersensibilité au vaccin ou à l'un de ses composants pourraient être adressées à un allergologue pour une évaluation.

- Il n'y a pas de contre-indications définitives à l'utilisation d'IMOVAX® Rage dans la situation post-exposition ; cependant, des précautions doivent être prises si le vaccin doit être administré à des personnes hypersensibles au vaccin antirabique ou à tout ingrédient de la formulation ou composant du contenant. Pour la liste complète des composants, voir FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE. Les services de santé publique locaux doivent être consultés si des questions se posent quant à la nécessité d'un traitement post-exposition et l'avis d'un expert doit être demandé pour la prise en charge de ces personnes.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Immunisation préexposition (Primovaccination)

- La vaccination antirabique avant l'exposition n'est pas obligatoire. Elle doit être proposée à ceux qui risquent d'être exposés à des animaux enragés, notamment certains employés de laboratoire, les vétérinaires, les personnes manipulant des animaux, les spéléologues, et les chasseurs et les trappeurs dans des régions à risque élevé comme le Grand Nord.
- La vaccination préexposition doit être envisagée chez les voyageurs qui ont l'intention de vivre ou de travailler dans des régions où la rage est enzootique et où les programmes de lutte contre la rage chez les animaux domestiques sont inadéquats, ou s'il n'existe pas d'installations sécuritaires pour l'immunisation post-exposition, notamment : les personnes qui risquent d'être exposées fréquemment à la rage; les enfants qui vivent dans des régions où la rage est enzootique et qui sont trop jeunes pour comprendre la nécessité d'éviter les animaux ou de signaler qu'ils ont été mordus par un animal; les personnes qui vivent dans des régions où la rage est enzootique et où l'accès aux vaccins issus de cultures tissulaires et aux immunoglobulines est limité, ou à un endroit où un transport rapide à un établissement de santé convenable ne peut être garanti.

- La vaccination préexposition n'élimine pas la nécessité d'une prophylaxie rapide à la suite de l'exposition, mais rend inutile l'injection d'immunoglobulines antirabiques (RIG), sauf chez les patients immunodéprimés. Toute personne exposée devrait recevoir un traitement de la plaie approprié (voir Traitement des personnes qui pourraient avoir été exposées à la rage) et le schéma vaccinal post-exposition.

Traitement post-exposition

- Puisqu'il n'est pas possible de déterminer qui, parmi les sujets exposés, contractera la rage s'il n'est pas traité et que l'infection est presque toujours mortelle, il est crucial que toute personne exposée à un animal chez qui la rage est confirmée ou soupçonnée reçoive une prophylaxie post-exposition. Les éléments essentiels de la prophylaxie antirabique suivant l'exposition sont le traitement local des plaies et la vaccination, auxquels s'ajoute, dans la plupart des cas, une injection de RIG.

- La prophylaxie post-exposition doit être commencée le plus tôt possible après l'exposition et doit être offerte aux personnes exposées, peu importe le temps qui s'est écoulé depuis l'exposition. Si la déclaration d'une exposition a été retardée, la prophylaxie peut être entreprise jusqu'à 6 mois après l'exposition.

- La prophylaxie antirabique doit être envisagée chaque fois qu'une exposition au virus de la rage est possible. L'évaluation de chaque cas exige la consultation des agents de la santé publique locaux. Pour plus d'information sur les facteurs à considérer dans l'évaluation de l'exposition, consulter l'édition courante du Guide canadien d'immunisation.

- ***Morsure :*** toute pénétration de la peau par les dents. 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 ces morsures pourraient ne pas laisser de marques visibles sur la peau. Il faut donc administrer une prophylaxie post-exposition aux personnes qui ont dormi sans surveillance dans une pièce où une chauve-souris a été trouvée ou quand on ne peut pas raisonnablement exclure le risque de morsure.

- ***Voies d'exposition autres qu'une morsure :*** notamment la contamination d'égratignures, d'éraflures et de coupures de la peau ou des muqueuses par la salive ou toute autre matière potentiellement infectée, par exemple le tissu cérébral, d'un animal atteint de la rage. Il est justifié et recommandé d'administrer une prophylaxie post-exposition dans les rares cas d'exposition par une voie autre qu'une morsure, par exemple, l'inhalation d'aérosols chargés de virus 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; toutefois, l'efficacité de la prophylaxie post-exposition est inconnue dans ces cas.

- L'exposition de personnes ayant prodigué des soins à des patients atteints de la rage pourrait, en principe, permettre la transmission de l'infection. Il n'y a pas de cas recensés de rage contractée de cette façon, mais il faudrait néanmoins envisager la prophylaxie post-exposition chez ces personnes exposées.

Traitement des personnes qui pourraient avoir été exposées à la rage

Le **Tableau 1** présente les recommandations relatives au traitement des personnes qui pourraient avoir été exposées à la rage. Ces recommandations sont fournies à titre indicatif et peuvent devoir être ajustées suivant les circonstances particulières de l'exposition.

Tableau 1 : **Résumé de la prophylaxie post-exposition chez les personnes qui pourraient avoir été exposées à la rage, selon l'espèce animale**

Espèces animales	État de l'animal au moment de l'exposition	Prise en charge des personnes exposées non immunisées contre la rage	Prise en charge des personnes exposées déjà immunisées contre la rage
Chien, chat ou furet	Animal 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, donner des RIG (injection locale et, éventuellement, intramusculaire) et commencer la série de 5 doses de vaccin IMOVAX® Rage. 3. Au premier signe de rage chez l'animal, faire un dépistage de la rage chez celui-ci.	1. Traitement local de la plaie 2. Au premier signe de rage chez l'animal, commencer la série de 2 doses de vaccin IMOVAX® Rage. 3. Au premier signe de rage chez l'animal, faire un dépistage de la rage chez celui-ci.
	État inconnu ou animal en fuite	1. Traitement local de la plaie 2. Consulter des responsables de la santé publique pour une évaluation du risque.	1. Traitement local de la plaie 2. Consulter des responsables de la santé publique pour une évaluation du risque.
	Animal enragé ou soupçonné de l'être*	1. Traitement local de la plaie 2. RIG (injection locale et, éventuellement, intramusculaire) et commencer la série de 5 doses de vaccin IMOVAX® Rage. 3. Faire un dépistage de la rage chez l'animal, si possible.	1. Traitement local de la plaie 2. Commencer la série de 2 doses de vaccin IMOVAX® Rage. 3. Faire un dépistage de la rage chez l'animal, si possible.
Mouffette, chauve-souris, renard, coyote, raton laveur et autres carnivores	Considérer l'animal comme enragé*, sauf si la rage n'existe pas dans la région géographique concernée	1. Traitement local de la plaie 2. Prophylaxie post-exposition par RIG (injection locale et, éventuellement, intramusculaire) et commencer immédiatement la série de 5 doses de vaccin IMOVAX® Rage. S'il est possible de faire le dépistage de la rage chez l'animal, l'administration de la prophylaxie post-exposition peut, dans certains cas, être retardée de 48 h tout au plus, en l'attente des résultats. 3. Faire un dépistage de la rage chez l'animal, si possible.	1. Traitement local de la plaie 2. Commencer immédiatement la prophylaxie post-exposition par 2 doses de vaccin IMOVAX® Rage. S'il est possible de faire le dépistage de la rage chez l'animal, l'administration de la prophylaxie post-exposition peut, dans certains cas, être retardée de 48 h tout au plus, en l'attente des résultats. 3. Faire un dépistage de la rage chez l'animal, si possible.
Bétail, rongeurs ou lagomorphes (lièvres et lapins)	Étudier chaque cas individuellement. Consulter des responsables de la santé publique et de l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Les morsures d'écureuil, de tamia, de rat, de souris, de hamster, de gerbille, de cobaye, d'autres petits rongeurs, de lapin et de lièvre peuvent justifier une prophylaxie antirabique après l'exposition si l'animal mordeur a un comportement très inhabituel. Les morsures de gros rongeurs (p. ex., marmotte commune, castor) commandent une évaluation du risque.		
* Dans la mesure du possible, l'animal devrait être euthanasié sans cruauté et son cerveau soumis à des analyses le plus rapidement possible; il n'est pas recommandé de le garder en observation. Abandonner la vaccination antirabique si le test de dépistage de la rage s'avère négatif chez l'animal.			
RIG : immunoglobulines antirabiques (humaines)			

La série de vaccins peut être interrompue, après consultation avec un médecin de santé publique ou un infectiologue, si l'épreuve de dépistage par immunofluorescence directe dans le cerveau de l'animal tué au moment de l'attaque est négative. Cependant, si on soupçonne toujours fortement que l'animal était atteint de rage malgré le résultat négatif, la série de vaccins doit être poursuivie.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

L'OMS et le Conseil consultatif national de l'immunisation (CCNI) ont publié des recommandations sur l'immunisation passive et/ou active, en cas d'exposition à un animal soupçonné d'avoir la rage.

IMOVAX® Rage est indiqué dans la série de 3 doses préexposition et dans la série de 5 doses post-exposition, en association à l'injection d'immunoglobulines antirabiques chez les sujets soupçonnés d'avoir été exposés à la rage. Les personnes qui ont déjà reçu un schéma vaccinal par IMOVAX® Rage en traitement prophylactique pré- ou post-exposition font exception à cette règle et ne doivent recevoir que le vaccin.

Ne pas remettre les aiguilles dans leurs gaines et les jeter conformément aux normes établies.

Prophylaxie préexposition

Primovaccination :

Trois doses de 1 mL de vaccin reconstitué IMOVAX® Rage, injectées par voie intramusculaire, sont nécessaires. La deuxième doit être reçue 7 jours après la première, et la troisième 21 jours après la première.

Doses de rappel :

La dose de rappel de 1 mL doit être administrée par voie intramusculaire.

Prophylaxie post-exposition

La prophylaxie post-exposition doit être amorcée le plus tôt possible après une exposition soupçonnée au virus de la rage.

- Dans tous les cas, la plaie doit être soignée adéquatement (par le lavage et le rinçage de la plaie avec de l'eau, du savon et un agent virucide) et le plus rapidement possible après l'exposition. Ces soins doivent être prodigués avant l'administration du vaccin antirabique ou des immunoglobulines antirabiques, lorsqu'indiqués.

- Dans la mesure du possible, on doit éviter de suturer la plaie.

- Le vaccin antirabique doit être administré par du personnel médical ayant reçu la formation adéquate. L'administration doit être strictement effectuée sur la base de l'état immunitaire du patient et de l'état rabique de l'animal (voir le **Tableau 1**). On doit aussi instaurer une prophylaxie antitétanique et administrer une antibiothérapie pour prévenir les surinfections, au besoin.

Prophylaxie post-exposition des sujets non vaccinés auparavant

Il faut administrer une série de 5 doses de 1 mL d'IMOVAX® Rage. La première dose de 1 mL doit être administrée le plus tôt possible après l'exposition (jour 0) et les autres doses, 3, 7, 14 et 28 jours après la première dose. Une dose adéquate de RIG doit aussi être administrée en concomitance avec la première dose de vaccin, selon les indications suivantes.

RIG : La dose recommandée de RIG humaines est de 20 UI/kg de poids corporel. Cette formule est valable pour tous les groupes d'âge, y compris les enfants. On devrait, si la situation anatomique le permet, infiltrer la dose complète de RIG à l'intérieur et autour de la plaie. S'il y a plusieurs plaies, il faut infiltrer une portion de la dose de RIG à l'intérieur et autour de chacune. Pour des renseignements précis sur l'administration des RIG, voir la notice de ce produit. Comme la production d'anticorps déclenchée par la vaccination commence dès la première semaine, il ne sert à rien d'administrer des RIG plus de 8 jours après l'instauration du schéma vaccinal approuvé.

Afin d'optimiser la prophylaxie antirabique suivant l'exposition, il convient d'administrer simultanément IMOVAX® Rage et les immunoglobulines, sauf chez certaines personnes qui ont déjà été immunisées, comme indiqué ci-dessous.

En présence d'une exposition importante, les RIG doivent être administrées en association avec le vaccin. Dans ce cas, le vaccin doit être administré du côté opposé aux RIG, dans la mesure du possible.

La vaccination ne doit pas être abandonnée, à moins que l'évaluation de l'animal par un vétérinaire (supervision de l'animal ou analyse de laboratoire) confirme que ce dernier n'est pas enragé.

Prophylaxie post-exposition des sujets qui ont déjà été immunisés

La prophylaxie post-exposition chez les personnes ayant déjà été vaccinées contre la rage varie selon la préparation vaccinale reçue.

A. Il est recommandé d'administrer 2 doses de 1 mL d'IMOVAX® Rage, la première immédiatement et la seconde, 3 jours plus tard, sans RIG, aux personnes ayant reçu l'un des schémas d'immunisation antirabique suivants :

- **(i)** Traitement prophylactique approuvé complet, avant ou après l'exposition, par un vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines (VCDH), ou un vaccin antirabique préparé sur culture cellulaire ou sur cellules d'embryons de poulet purifiées, approuvé par l'OMS;
- **(ii)** Série complète de vaccins IMOVAX® Rage, ou d'autres types de vaccins antirabiques, selon des calendriers non approuvés, pour autant que la présence dans le sérum d'anticorps neutralisant le virus de la rage ait été démontrée.

B. Il est recommandé d'administrer une série complète de vaccins IMOVAX® Rage, en plus de l'injection de RIG, aux personnes qui pourraient déjà avoir été vaccinées contre la rage, mais qui ne répondent pas aux critères énoncés au point A. On peut prélever un échantillon sérique avant d'administrer le vaccin et, si l'on décèle des anticorps, interrompre la série de vaccins, à condition qu'au moins 2 doses d'IMOVAX® Rage aient été administrées.

Test sérologique et doses de rappel

Chez les personnes en bonne santé, un schéma vaccinal approprié déclenchera la formation d'anticorps antirabiques, par conséquent le titrage systématique des anticorps à la suite de la vaccination n'est pas recommandé.

Pour plus d'informations sur les tests sérologiques et le rappel chez les personnes présentant un risque élevé d'exposition à la rage ou une réponse immunitaire réduite, consultez le Guide canadien d'immunisation contre la rage.

Le laboratoire national canadien de référence contre la rage considère comme acceptable un titre d'anticorps ≥ 0,5 UI/mL, établi par le test rapide d'inhibition de la focalisation fluorescente (RFFIT).

En cas de titres d'anticorps insuffisants, une dose de rappel du vaccin antirabique devra être administrée. Les personnes déjà immunisées au moyen d'un autre vaccin doivent recevoir des doses suffisantes d'IMOVAX® Rage pour déclencher une réaction immunitaire adéquate.

Populations particulières

Enfants :

Il n'y a pas de dose ou de calendrier vaccinal spécifiques dans la population pédiatrique.

Personnes immunodéprimées :
Les recommandations suivantes doivent être suivies chez les personnes immunodéprimées.

Prophylaxie préexposition
Les sujets immunodéprimés doivent subir un dépistage sérologique des anticorps neutralisants de 2 à 4 semaines après la vaccination. Si le résultat du test rapide d'inhibition de foyer fluorescent révèle un titre d'anticorps inférieur au seuil établi (défini comme un titre de 0,5 UI/mL ou une neutralisation complète du virus obtenue à une dilution sérique de 1:5), une injection additionnelle est justifiée.

Prophylaxie post-exposition
Chez les personnes immunodéprimées, il faut administrer toute la série de vaccins antirabiques en respectant le calendrier vaccinal approuvé. Les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées en association avec le vaccin que l'exposition soit légère ou importante.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Tableau 2 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
3 mL	1 mL	1 mL	≥ 2, 5 UI/mL

Il y a lieu d'inspecter visuellement les solutions parentérales avant l'administration, afin de déceler tout écart par rapport à leur aspect normal (y compris l'intégrité du contenant). La seringue et son conditionnement doivent aussi être examinés avant l'usage, pour détecter tout signe de fuite ou de scellement défectueux de la pointe de la seringue. Si un défaut est observé, la seringue ne doit pas être utilisée.

Directives particulières concernant la seringue Luer-Lok^{MC} (voir la figure A ci-dessous) :

Étape 1 : En tenant l'embout de la seringue dans une main (évitez de tenir la seringue par le piston ou le corps de la seringue), dévissez le capuchon de protection en le tournant dans le sens anti-horaire. Voir la figure B ci-dessous.

Étape 2 : Afin d'attacher l'aiguille à la seringue, tournez doucement l'aiguille dans le sens horaire, dans la seringue, jusqu'à ce que vous sentiez une légère résistance. Voir la figure C ci-dessous.

Figure A. Seringue Luer-Lok[MC]

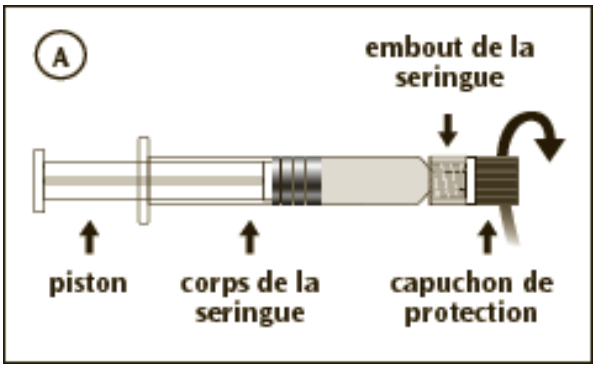


Figure B. Étape 1

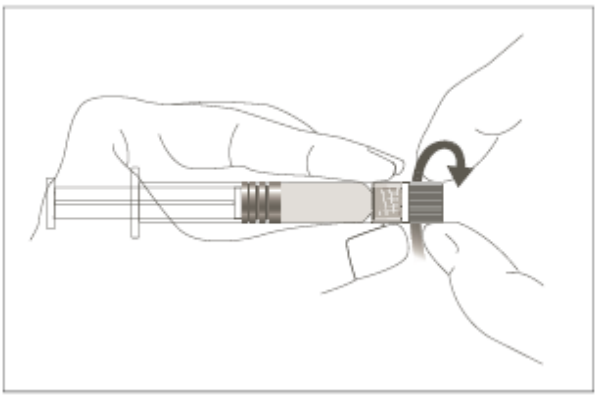
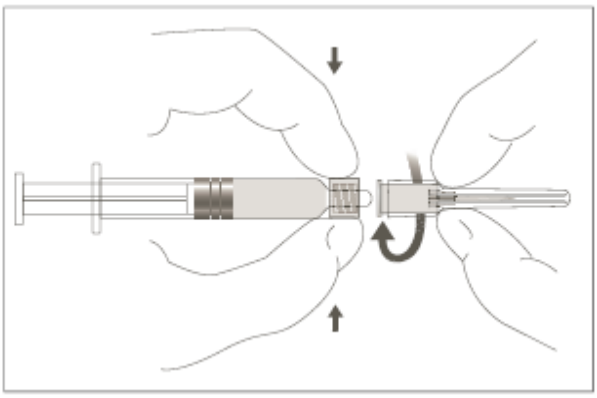


Figure C. Étape 2



Autres seringues :

Attachez l'aiguille de reconstitution à la seringue.

Reconstitution du vaccin (toutes les seringues) :

Reconstituez le vaccin lyophilisé dans sa fiole en introduisant le diluant dans la fiole de poudre. Remuez doucement le contenu jusqu'à une dissolution complète. La suspension doit être transparente ou légèrement opalescente, de couleur rouge à rouge violacé, et exempte de particules.

Sans retirer la seringue de la fiole, dévissez la seringue pour éliminer la pression négative (la fiole a été scellée sous vide). Rattachez l'aiguille, toujours dans la fiole, à la seringue (en suivant l'étape 2).

Aspirez tout le contenu de la fiole dans la seringue.

Dévissez l'aiguille de reconstitution et remplacez-la (en suivant l'étape 2) par une aiguille stérile d'une longueur appropriée pour injection intramusculaire qui convient à votre patient.

Le vaccin doit être utilisé dès qu'il est reconstitué.

Après l'usage, tout vaccin restant et son contenant doivent être jetés de façon sécuritaire, conformément aux lignes directrices sur les matières infectieuses.

4.4 Administration

Le vaccin doit être administré **par voie intramusculaire**. Chez les adultes et les enfants, le vaccin doit toujours être injecté dans le deltoïde. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'injection dans la face antéro-latérale de la cuisse convient aussi. Il ne faut jamais administrer le vaccin antirabique dans la région fessière, car cela pourrait réduire la production d'anticorps neutralisants. Pour plus d'information sur l'administration de vaccins, consulter l'édition courante du Guide canadien d'immunisation.

Il ne faut, en aucun cas, administrer le vaccin dans la même seringue ou au même endroit que les RIG.

4.5 Dose oubliée

Il est très important d'administrer toute la série de vaccins antirabiques en respectant le calendrier vaccinal approuvé. On a signalé des cas de rage associés au non-respect de ce calendrier.

5 SURDOSAGE

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour faciliter la traçabilité des vaccins aux fins de tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que de pharmacovigilance, les professionnels de la santé doivent noter l'heure et la date d'administration, la dose administrée (le cas échéant), le point/site anatomique et la voie d'administration, le nom commercial et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique /	Ingrédients non médicinaux

	concentration / composition	
Injection intramusculaire	Poudre et diluant pour suspension injectable Chaque dose de 1 mL contient : Ingrédient actifs ≥2,5 UI d'antigène du virus de la rage (souche WISTAR PM/WI 38 1503-3M)	Albumine humaine, Néomycine, Diluant : Eau stérile pour préparations injectables

UI = unité internationale

La poudre est homogène et peut varier du beige rosé au jaune orangé. Le diluant est un liquide transparent et incolore. Après reconstitution, IMOVAX® Rage est une suspension transparente ou légèrement opalescente, dont la couleur peut aller du rouge au rouge violacé.

Emballage

IMOVAX® Rage se présente en fioles monodoses de vaccin lyophilisé, accompagnées d'une seringue jetable Luer-Lok^{MC} contenant 1 mL de diluant (eau stérile pour préparations injectables) et de 2 aiguilles 25G de 16 et de 25 mm.

Le bouchon de la fiole, l'embout du piston de la seringue et les gaines des aiguilles fournis avec ce produit ne contiennent pas de caoutchouc naturel sec.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comme pour n'importe quel autre vaccin, l'immunisation par IMOVAX® Rage pourrait ne pas protéger tous les sujets qui reçoivent le vaccin.

Généralités

La vaccination préexposition par IMOVAX® Rage devrait être remise à plus tard en présence de maladies aiguës, y compris d'affection fébrile.

L'injection du vaccin peut susciter des réactions locales et/ou de légères réactions systémiques, qui toutefois sont généralement passagères et ne constituent pas une contre-indication de la poursuite du schéma vaccinal.

Il n'est pas recommandé de remplacer IMOVAX® Rage par d'autres vaccins antirabiques en cours d'administration d'une série de vaccins pré- ou post-exposition, en raison du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité d'une telle pratique. Toute la série vaccinale doit être, dans la mesure du possible, effectuée avec le même produit. Lorsqu'il n'est pas possible de procéder ainsi, la série pourrait être complétée avec un autre vaccin préparé sur culture cellulaire approuvé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Bien qu'il n'y ait eu aucun échec de la vaccination post-exposition au Canada ni aux États-Unis depuis l'utilisation systématique des vaccins préparés sur culture cellulaire, des échecs ont eu lieu à l'étranger à la suite d'écarts par rapport au protocole recommandé de traitement post-exposition, ou de l'administration d'une quantité moindre de sérum antirabique que la dose actuellement recommandée. Plus précisément, chez les patients ayant contracté la rage malgré la prophylaxie post-exposition, la plaie n'avait pas été lavée avec du savon et de l'eau, le vaccin antirabique n'avait pas été injecté dans le deltoïde (mais plutôt dans la région fessière) ou les RIG n'avaient pas été infiltrées adéquatement à l'intérieur et autour de la plaie. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Le vaccin se présente en une dose unique. Pour l'immunisation pré- et post-exposition, la dose complète de 1 mL doit être administrée par voie intramusculaire. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Chez les adultes et les enfants, le vaccin doit être injecté dans le deltoïde. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'injection se fera de préférence sur la face latérale de la mi-cuisse. Des échecs possibles de la vaccination ont été signalés lorsque le vaccin avait été administré dans la région fessière.

Ce vaccin ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intradermique. Il faut bien veiller à ne pas injecter le produit dans un vaisseau sanguin.

Une seringue et une aiguille stérile séparée ou une seringue jetable stérile doivent être employées pour chaque sujet afin de prévenir la transmission d'agents infectieux. On a signalé des cas de transmission du VIH et de l'hépatite lorsque les règles d'asepsie n'avaient pas été scrupuleusement suivies.

Avant d'administrer IMOVAX® Rage, il faut prendre toutes les précautions qui s'imposent pour prévenir les effets indésirables. Il faut, entre autres, s'enquérir des antécédents possibles d'hypersensibilité au vaccin ou à un vaccin similaire, des vaccinations antérieures, de la présence de contre-indications de la vaccination, et de l'état de santé actuel du patient. Le fournisseur de soins de santé doit informer le patient, le parent ou le tuteur des risques et des bienfaits de la vaccination, se renseigner sur l'état de santé récent du patient et se conformer à tous les règlements locaux concernant les renseignements à fournir au patient avant la vaccination, en insistant sur l'importance de recevoir la série de vaccins complète.

Ce produit contient de l'albumine, un dérivé du sang humain. En raison de la sélection rigoureuse des donneurs et de l'efficacité des procédés de production, le risque de transmission de maladies virales est extrêmement faible. Le risque théorique de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) est aussi considéré comme infime. Aucun cas de transmission de maladies virales ou de vMCJ n'a jamais été attribué à l'albumine.

Comme chaque dose pourrait contenir des quantités infimes de néomycine, utilisée durant la fabrication du vaccin, il faut user de prudence lorsque le vaccin est administré chez des sujets qui présentent une hypersensibilité à cet antibiotique ou à d'autres antibiotiques de la même classe.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a évalué les effets du vaccin sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Hématologique

En raison du risque d'hématome au point d'injection, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'injections intramusculaires aux personnes qui présentent des troubles de la coagulation ou qui reçoivent un traitement anticoagulant.

Immunitaire

Comme pour d'autres produits, il faut avoir sous la main une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1000) et d'autres agents appropriés pour traiter immédiatement une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë. Les fournisseurs de soins de santé doivent connaître les dernières recommandations pour la prise en charge initiale de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, notamment en ce qui concerne l'assistance respiratoire. Pour des instructions sur la reconnaissance et le traitement des réactions anaphylactiques, consulter l'édition courante du Guide canadien d'immunisation ou le site Web de Santé Canada.

La possibilité que des réactions allergiques se produisent chez les sujets sensibles à l'un des composants du vaccin doit être envisagée.

Comme le vaccin contient des quantités infimes de néomycine et de rouge de phénol, il faut savoir qu'il risque de déclencher des réactions allergiques chez les sujets sensibles à ces substances.

Le vaccin risque de ne pas provoquer la réaction immunitaire attendue chez les sujets qui souffrent de déficit immunitaire ou qui sont traités aux immunodépresseurs ou aux corticostéroïdes. Les immunodépresseurs ne devraient pas être administrés pendant le traitement post-exposition, à moins que cela soit essentiel pour le traitement d'autres affections. Lorsque la prophylaxie antirabique est appliquée après l'exposition chez des sujets qui suivent une corticothérapie ou un autre traitement immunodépresseur, ou qui souffrent d'un déficit immunitaire, il est important de prélever un échantillon de sérum et de l'évaluer pour s'assurer que la production d'anticorps antirabiques est acceptable.

Chez les personnes immunodéprimées présentant une immunodéficience congénitale ou acquise, la réponse immunitaire au vaccin pourrait être inadéquate. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance sérologique des titres d'anticorps neutralisant le virus de la rage chez ces personnes afin de vérifier si la réponse immunitaire est acceptable. Des doses additionnelles peuvent être administrées au besoin. (POSOLOGIE ET ADMINISTRATION– Populations particulières.)

En outre, si la vaccination post-exposition est nécessaire, il faut administrer toute la série de vaccins antirabiques en respectant le calendrier vaccinal approuvé. De plus, les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées en association avec le vaccin, que l'exposition soit légère ou importante. (POSOLOGIE ET ADMINISTRATION– Populations particulières.)

Dans le cadre de l'immunisation préexposition, on a constaté une augmentation significative des réactions évoquant une hypersensibilité de type III chez les personnes recevant des doses de rappel d'IMOVAX® Rage. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES.)

Peau

Des réactions locales, comme de la douleur, de l'érythème, de l'enflure, une induration et des ecchymoses, peuvent survenir au point d'injection. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES.)

Psychiatrique

Syncope

La syncope peut survenir après, ou même avant, toute vaccination comme réponse psychogène à l'injection à l'aiguille. Des mesures doivent être mises en place pour éviter les chutes et les blessures et pour gérer la syncope.

Respiratoire

Apnée

Le risque d'apnée et la nécessité d'assurer une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en considération lorsqu'on administre les injections de primovaccination à un enfant très prématuré (né à 28 semaines de grossesse ou avant), surtout si l'enfant a des antécédents d'immaturité respiratoire.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  IMOVAX® Rage n'a pas fait l'objet d'études visant à évaluer son potentiel d'altération de la fertilité chez l'homme ou la femme.

Surveillance et tests de laboratoire

La mesure du titre d'anticorps à la suite de la vaccination pourrait être utile chez les personnes qui prévoient être exposées fréquemment ou dont la réaction immunitaire pourrait être réduite en raison d'une maladie, d'un traitement médicamenteux ou d'un âge avancé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité des vaccins antirabiques chez les femmes enceintes n'a pas été établie. IMOVAX® Rage n'a pas fait l'objet d'études de tératogénicité chez les animaux. On ne sait pas non plus si, lorsqu'il est administré à la femme enceinte, il risque de nuire au fœtus ou à la fonction de reproduction. IMOVAX® Rage ne doit donc être administré à la femme enceinte qu'en cas de nécessité évidente.

Prophylaxie préexposition
En l'absence de données suffisantes recueillies chez des humains, le report de la vaccination préexposition est recommandé. Cependant, en cas de risque considérable d'exposition à la rage, la prophylaxie préexposition peut être indiquée pendant la grossesse.

Prophylaxie post-exposition

En raison des conséquences d'une exposition à la rage inadéquatement traitée, et comme rien n'indique que l'administration du vaccin antirabique ait entraîné des anomalies fœtales, on ne considère pas la grossesse comme une contre-indication de la prophylaxie post-exposition.

7.1.2 Allaitement

Prophylaxie préexposition
On ignore si ce vaccin est excrété dans le lait maternel. Avant l'exposition, le vaccin doit être administré avec prudence aux femmes qui allaitent.

Prophylaxie post-exposition
En raison de la gravité de la maladie, l'allaitement n'est pas contre-indiqué.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

IMOVAX® Rage (Virus de la rage inactivé (PM/WI38 1503-3M)) a été étudié dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés menés auprès d'enfants (N = 199) immunisés selon le calendrier de vaccination préexposition (3 doses administrées par voie intramusculaire suivies d'une dose de rappel après 1 an) et d'adultes (N = 124) immunisés selon le calendrier de vaccination postexposition (5 doses administrées par voie intramusculaire). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) ont été la douleur au point d'injection, les céphalées, le malaise et la myalgie.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Au cours des études cliniques, plus de 1600 sujets (âgés de moins de 1 an à 72 ans) ont reçu au moins une dose d'IMOVAX® Rage.

Une analyse groupée des résultats de 4 études cliniques randomisées, contrôlées, menées à l'insu de l'examinateur et répondant aux mêmes normes d'innocuité a été réalisée. Cette analyse comprenait les données recueillies auprès de 401 sujets (113 enfants et adolescents de 2 à 17 ans et 288 adultes de 18 à 65 ans). Dans deux études menées chez des adultes, les sujets ont reçu des immunoglobulines antirabiques (RIG) humaines en concomitance avec la première dose d'IMOVAX® Rage.

Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et sont apparus dans les 3 jours qui ont suivi la vaccination. En majorité, les effets se sont résorbés spontanément de 1 à 3 jours après leur apparition. Les effets indésirables les plus fréquents dans tous les groupes d'âge ont été la douleur au point d'injection, les céphalées, le malaise et la myalgie.

La fréquence des effets indésirables dont le signalement a été sollicité (consignés dans les 7 jours suivant l'injection) et des effets indésirables signalés spontanément (consignés dans les 28 jours) qui ont été signalés après l'administration de n'importe quelle dose d'IMOVAX® Rage est présentée au tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Données sur les effets indésirables (essais cliniques)

Effets indésirables	**Adultes** 18 ans et plus	**Enfants et adolescents** jusqu'à 17 ans
CASO : Systèmes sanguin et lymphatique		
Lymphadénopathie	0,3 %	-
CASO : Appareil digestif		
Nausées	1,4 %	-
Douleurs abdominales	0,7 %	-
Diarrhée	0,7 %	-
Vomissements	0,3 %	-
CASO : Réactions générales et anomalies au point d'administration		
Douleur au point d'injection	58,5 %	39,8 %
Malaise	36,3 %	20,4 %
Érythème au point d'injection	4,5 %	6,2 %
Enflure/induration au point d'injection	3,1 %	5,3 %
Fièvre	2,1 %	7,1 %
Prurit au point d'injection	1,4 %	0,9 %
Hématome/ecchymose au point d'injection	1,4 %	0,9 %
Fatigue/asthénie	1,0 %	-
Frissons	0,3 %	-
CASO : Système nerveux		
Céphalées	38,1 %	28,3 %
Étourdissements	0,7 %	0,9 %
Paresthésie	0,3 %	-
CASO : Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Myalgie	44,3 %	13,3 %
CASO : Système immunitaire		
Réaction allergique accompagnée de troubles cutanés ou de manifestations respiratoires	0,3 %	-

CASO : classification par appareil, système et organe

Afin de fournir un aperçu complet de l'innocuité du vaccin, d'autres effets indésirables pertinents survenus au cours d'études non admissibles à l'analyse groupée des données d'innocuité ont été inclus. Leur fréquence est estimée en fonction du nombre total de sujets ayant participé au programme de mise au point clinique du vaccin (N = 1674 sujets, au moins 612 enfants et adolescents).

Sujets ayant présenté au moins un des effets suivants :	**Adultes** 18 ans et plus	**Enfants et adolescents** de 2 à 17 ans
Effets indésirables	Fréquence	Fréquence
CASO : Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Arthralgie	≥ 0,1 et < 1 %	≥ 0,1 et < 1 %
CASO : Système immunitaire		
Œdème de Quincke	≥ 0,01 et < 0,1 %	-

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables supplémentaires énumérés ci-après ont été signalés spontanément durant l'utilisation commerciale d'IMOVAX® Rage. Ces effets indésirables ont été très rarement signalés, mais comme leur taux d'incidence exact ne peut être calculé avec précision, leur fréquence a été qualifiée d'« inconnue ».

- Système immunitaire
    - **Réactions anaphylactiques**
    - **Réaction de type maladie sérique**

  Elles pourraient être associées à la présence d'albumine humaine altérée par la bêta-propiolactone que contient le vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines (VCDH).

- Système nerveux
    - **Neuropathie**
    - **Convulsion, encéphalite**

On a signalé deux cas d'affections neurologiques ressemblant au syndrome de Guillain-Barré, un cas de maladie neuroparalytique passagère qui a disparu au bout de 12 semaines sans laisser de séquelles et une atteinte focale subaiguë du système nerveux central, présentant un lien temporel avec l'administration du vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines (VCDH).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les traitements immunosuppresseurs, y compris la corticothérapie à action générale de longue durée, peuvent nuire à la formation d'anticorps et entraîner l'échec de la vaccination. Par conséquent, il est conseillé de réaliser une analyse sérologique (dosage des anticorps neutralisant le virus de la rage par le test rapide d'inhibition de foyer fluorescent) de 2 à 4 semaines après l'administration de la dernière injection. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire.)

Nous ne disposons d'aucune donnée clinique concernant l'administration concomitante d'IMOVAX® Rage avec d'autres vaccins.

Lors de l'administration concomitante du vaccin avec tout autre produit médicinal, y compris les immunoglobulines antirabiques, l'administration doit se faire à des points distincts et avec des seringues différentes.

Comme les immunoglobulines antirabiques interfèrent avec le déclenchement de la réponse immunitaire au vaccin, il importe de suivre à la lettre les recommandations relatives à l'administration des immunoglobulines antirabiques.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'effet d'IMOVAX® Rage sur les résultats d'épreuves de laboratoire et/ou d'épreuves diagnostiques n'a pas été étudié.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'association du vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines (VCDH), des RIG et du traitement local de la plaie est très efficace pour prévenir la rage chez les sujets exposés. Aucun échec de la prophylaxie post-exposition à l'aide du VCDH n'a eu lieu au Canada ni aux États-Unis. La réaction immunitaire la plus importante aux vaccins antirabiques est la formation d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine G de l'enveloppe virale. La vaccination préexposition à l'aide de puissants vaccins antirabiques entraîne la formation d'anticorps neutralisant le virus. Elle déclenche aussi la production de lymphocytes T cytotoxiques, dont on a montré l'effet protecteur chez des souris vaccinées en l'absence d'anticorps neutralisants.

Après la vaccination, la protection est procurée par la formation d'anticorps neutralisant le virus de la rage. Le vaccin déclenche aussi la formation de lymphocytes B à mémoire qui semblent persister la vie durant, puisqu'ils peuvent être réactivés 10 ans ou même plus après leur formation initiale.

10.2 Pharmacodynamie

Des études cliniques ont été menées dans le but d'évaluer l'immunogénicité du vaccin en contexte d'immunisation préexposition et post-exposition. Un titre d'anticorps sériques ≥ 0,5 UI/mL, considéré comme protecteur par l'OMS, a été utilisé comme preuve d'obtention de titres d'anticorps protecteurs.

Prophylaxie préexposition

Le schéma vaccinal préexposition (3 doses administrées les jours 0, 7 et 21 par voie intramusculaire) a été évalué dans plusieurs études cliniques menées chez des adultes et des enfants. Après la

primovaccination, presque tous les sujets vaccinés ont présenté des titres d'anticorps sériques ≥ 0,5 UI/mL. (Voir ESSAIS CLINIQUES.)

Prophylaxie post-exposition

Le schéma vaccinal post-exposition (5 doses administrées par voie intramusculaire aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 associées à l'administration d'immunoglobulines, au besoin) a été évalué au cours de plusieurs études cliniques menées tant chez des adultes que des enfants. Presque tous les sujets vaccinés avaient atteint un titre d'anticorps sériques ≥ 0,5 UI/mL au jour 14, et tous l'avaient atteint au jour 42. (Voir ESSAIS CLINIQUES.)

10.3 Pharmacocinétique

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques n'a été effectuée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F).

Ne pas congeler. Ne pas utiliser le produit s'il a été exposé au gel.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le vaccin doit être administré immédiatement après la reconstitution. Sinon, il doit être jeté.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin antirabique cultivé sur cellules diploïdes humaines

Composition

Composant	Quantité (par dose de 1 mL)
Virus de la rage (souche WISTAR PM/WI 38 1503-3M)	≥ 2,5 UI/mL
Albumine humaine	< 100 mg
Néomycine	< 150 mcg
Rouge de phénol	20 mcg
Diluant	
Eau stérile pour préparations injectables	

UI = unité internationale

Caractéristiques du produit :

IMOVAX® Rage [Virus de la rage inactivé (PM/WI38 1503-3M)], produit par Sanofi Pasteur SA, se présente sous la forme d'une suspension stérile et stable du virus de la rage lyophilisé, élaboré à partir de la souche Pitman Moore (PM/WI 38 1503-3M) de l'Institut Wistar de Philadelphie (Pennsylvanie). Le virus est prélevé sur des cellules diploïdes humaines infectées MRC-5, concentré par ultrafiltration, puis inactivé à l'aide de bêta-propiolactone. Le vaccin ne contient aucun agent de conservation.

La puissance d'une dose (1 mL) d'IMOVAX® Rage est d'au moins 2,5 UI d'antigène du virus de la rage (puissance obtenue par la mesure du pouvoir protecteur chez la souris établie par les National Institutes of Health [NIH]).

Une dose de vaccin reconstitué renferme moins de 100 mg d'albumine humaine, moins de 150 mcg de sulfate de néomycine et 20 mcg de rouge de phénol (indicateur). La seringue fournie contenant 1 mL de diluant (eau stérile pour préparations injectables) sert à la reconstitution du produit qui se trouve dans la fiole monodose. IMOVAX® Rage est un vaccin lyophilisé dont la couleur peut varier d'un beige rosé à un jaune orangé. Le diluant est un liquide transparent et incolore. Après reconstitution, le vaccin est une suspension transparente ou légèrement opalescente, dont la couleur peut aller du rouge au rouge violacé.

L'association du vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines (VCDH), des immunoglobulines antirabiques (RIG) et du traitement local de la plaie est très efficace pour prévenir la rage chez les sujets exposés. Aucun échec de la prophylaxie post-exposition à l'aide du VCDH n'a eu lieu au Canada ni aux États-Unis. La réaction immunitaire la plus importante au vaccin antirabique est la formation d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine G de l'enveloppe virale. La vaccination préexposition à l'aide du vaccin antirabique entraîne la formation d'anticorps neutralisant le virus. Elle déclenche aussi la production de lymphocytes T cytotoxiques, dont on a montré l'effet protecteur chez des souris vaccinées en l'absence d'anticorps neutralisants.

Le mécanisme exact de la protection des humains conférée par la vaccination post-exposition est encore inconnu, bien que l'on sache avec certitude que les anticorps neutralisants jouent un rôle essentiel. La prophylaxie préexposition est administrée pour plusieurs raisons. Premièrement, même si la vaccination préexposition n'élimine pas la nécessité d'un traitement supplémentaire après l'exposition à la rage, elle simplifie ce traitement en rendant inutile l'administration de RIG et en diminuant le nombre de doses de vaccin exigées – ce qui est particulièrement important pour les personnes qui courent un risque élevé d'exposition à la rage dans des régions où les produits immunisants pourraient ne pas être disponibles ou qui risquent fortement de présenter des réactions indésirables. Deuxièmement, la prophylaxie préexposition pourrait protéger les personnes dont le traitement post-exposition est retardé. Finalement, elle pourrait conférer une protection aux sujets susceptibles d'être exposés à la rage sans s'en rendre compte.

La rage est une maladie causée par un virus neurotrope, évitable par la vaccination. Chez les humains, elle se présente sous deux formes cliniques : la rage furieuse (agitée) et la rage paralytique (tranquille). La première, plus fréquente, est associée aux symptômes classiques qui comprennent l'hydrophobie et/ou l'aérophobie. La plupart des patients meurent dans les quelques jours suivant l'apparition des symptômes. La rage paralytique, moins typique, a une évolution clinique plus longue, associée à une paresthésie locale et à une paralysie flasque progressive. Quelle que soit la forme clinique, une fois déclarée, la rage est presque toujours mortelle.

La rage se transmet par inoculation du virus dans les tissus. Ce phénomène se produit le plus souvent par une morsure, quoique la transmission puisse aussi s'opérer par le contact d'une coupure ou d'une blessure avec la salive ou des tissus infectés par le virus de la rage. On a signalé de rares cas de transmission du virus par inhalation ou par greffe de cornée ou d'autres organes infectés. Deux grandes catégories d'exposition justifient donc une prophylaxie post-exposition : morsure et voies d'exposition autres qu'une morsure. (Voir Considérations posologiques.)

Après l'infection, la période d'incubation habituelle est de 20 à 60 jours, mais elle peut varier de quelques jours à plusieurs années. Tous les mammifères peuvent être infectés par le virus de la rage. En Amérique du Nord, on le retrouve principalement chez certaines espèces carnivores terrestres sauvages, qui le transmettent ensuite au bétail et aux animaux familiers. Au cours des dernières années, le nombre de cas de rage animale au Canada a augmenté de façon constante. On observe toujours des différences régionales dans la prévalence de la rage animale, et les espèces précises infectées dans chaque région changent avec le temps. Ces dernières années, l'incidence des cas de rage transmise par des chauves-souris au Canada a augmenté : sur les 6 derniers cas de rage humaine, 5 résultaient d'une exposition à des chauves-souris.

Des rapports de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) indiquent que la rage cause plus de décès dans le monde que d'autres infections répandues, notamment la dengue, la poliomyélite, la méningite à méningocoque et l'encéphalite japonaise.

14 ESSAIS CLINIQUES

La définition du titre d'anticorps minimal accepté varie selon les laboratoires et dépend du type de tests effectués. À l'heure actuelle, l'OMS considère comme acceptable un titre d'anticorps minimal de 0,5 UI/mL. Le laboratoire national canadien de référence contre la rage considère un titre d'anticorps ≥ 0,5 UI/mL, établi par le test rapide d'inhibition de foyer fluorescent, comme une réaction immunitaire acceptable.

Immunisation préexposition

IMOVAX® Rage [Virus de la rage inactivé (PM/WI38 1503-3M)] cultivé sur cellules diploïdes humaines, entraîne une réaction immunitaire importante (titres d'anticorps élevés), comme l'ont démontré des essais menés en Angleterre, en Allemagne, en France et en Belgique. La séroconversion était souvent obtenue à l'aide d'une seule dose de vaccin. Après l'administration de 2 doses, à 1 mois d'intervalle, la totalité des sujets vaccinés présentaient des anticorps spécifiques, et la moyenne géométrique des titres d'anticorps du groupe était d'environ 10 UI.

Le schéma vaccinal préexposition de 3 doses administrées par voie intramusculaire a été évalué dans plusieurs études cliniques. Après la série de 3 doses administrées en primovaccination, presque tous les sujets vaccinés ont présenté des titres d'anticorps sériques > 0,5 UI/mL.

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

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur l'immunisation préexposition

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)
Étude 1	Étude ouverte et randomisée	1 mL (injection intramusculaire) aux jours 0, 7 et 28 (365 jours)	32	Adultes
Étude 2	Étude ouverte et randomisée	1 mL (injection intramusculaire) aux jours 0, 7 et 28	19	Adultes

Tableau 6 : Résumé des données démographiques sur les patients dans les études cliniques en contexte post-exposition réel ou simulé

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe (M : F)
Étude 5	Étude ouverte post-exposition	1 mL par injection sous-cutanée aux jours 0, 3, 7, 14, 30 et 90, associé à un antisérum au jour 0	45 (44 ont reçu l'antisérum)	(3 à 90 ans)	
Étude 3	Étude randomisée, à double insu (avec	1 mL par injection intramusculaire aux jours 0, 3, 7, 14 et 28; RIG* humaines en	124	26,5 (20,3-57,1)	1:1,6 (61,2 % F)

Nº de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets	Âge moyen (Tranche)	Sexe (M : F)
	adaptation), en contexte post-exposition simulé et contrôlé	concomitance			
Étude 4	Étude randomisée, à double insu, en contexte post-exposition simulé et contrôlé	1 mL par injection intramusculaire aux jours 0, 3, 7, 14 et 28; RIG humaines en concomitance*	16	22,6 (18-28)	1:3
		1 mL par injection intramusculaire aux jours 0, 3, 7, 14 et 28; RIG humaines traitées thermiquement en concomitance	16	21,7 (18-28)	1:7

* Immunoglobulines antirabiques

14.2 Résultats de l'étude

Résultats de l'étude sur la prophylaxie préexposition

Dans une étude clinique menée en France (étude 1), 32 personnes qui présentaient un risque professionnel de rage ont reçu IMOVAX® Rage aux jours 0, 7 et 28, ainsi qu'une dose de rappel 1 an plus tard. Un suivi de 10 ans auprès de 17 patients qui avaient observé le protocole de 3 injections suivies d'une dose de rappel après 1 an a montré le maintien de la séroconversion durant 5 ans chez 96.2 % de ces patients.

Des tests sérologiques étaient effectués chaque année, et les sujets qui obtenaient un résultat négatif recevaient une dose de rappel du vaccin.

Tableau 7 : Titres d'anticorps antirabiques à la suite d'une série de vaccins préexposition (étude 1)

Paramètres primaires	Nombre de sujets	Pourcentage de séroconversion (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %) (UI/mL)
Jour 42	32	100	33,6 (26,7-42,3)
Jour 365 (avant le rappel)	31	100	2,9 (2,2-3,8)
Jour 379	30	100	54,1 (41,4-70,6)
Après 1 an		100	13,9 (9,6-20,0)
Après 2 ans		100	9,5 (6,2-14,5)
Après 3 ans		96,2 (88,8-100)	15,0 (9,9-22,6)
Après 5 ans	19	96,2 (88,8-100)	11,3 (7,4-17,2)

MGT : moyenne géométrique des titres d'anticorps

Dans une étude clinique menée aux États-Unis (étude 2), des adultes qui présentaient un risque professionnel de rage ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des 4 schémas vaccinaux antirabiques. Un groupe de 19 sujets ont reçu IMOVAX® Rage, à raison de 1 mL par injection intramusculaire aux jours 0, 7 et 28.

Tableau 8 : Titres d'anticorps antirabiques à la suite d'une série de vaccins préexposition (étude 2)

Paramètres primaires	MGT (plage) (UI/mL)
Jour 49	12,87 (2,75-54,95)
Jour 90	5,09 (1,84-12,39)

Résultats de l'étude sur la prophylaxie post-exposition

L'efficacité post-exposition du vaccin IMOVAX® Rage a été prouvée au cours d'une étude clinique menée en Iran. Quarante-cinq personnes âgées de 3 à 90 ans qui avaient été gravement mordues par des chiens ou des loups enragés ont reçu 1 mL d'IMOVAX® Rage aux jours 0, 3, 7, 14, 30 et 90, combiné à un antisérum hétérologue antirabique (40 UI/kg) au jour 0 (44 personnes). La prophylaxie post-exposition a été instaurée de quelques heures à 14 jours après les morsures. Tous les sujets ont été complètement immunisés contre la rage et ont présenté des anticorps antirabiques. Tous étaient en bonne santé 1 an plus tard, à l'exception d'un sujet de 90 ans, décédé d'une cause non liée à la rage. Il n'y a eu aucun cas de rage chez les 27 personnes suivies pendant 4 ans après l'exposition.

Tableau 9 : Titres d'anticorps antirabiques à la suite d'une série de vaccins post-exposition (étude 5)

Paramètre primaire	Jour 0	Jour 3	Jour 7	Jour 14	Jour 30	Jour 90	Jour 100
Moyenne des titres d'anticorps (UI/mL), n = 45	0	0,74	1,1	10,7	48,9	46,3	320,7

Dans l'étude RAC09295 (une étude multicentrique randomisée et à double insu, avec adaptation) en contexte post-exposition simulé, 124 sujets ont reçu 5 doses d'IMOVAX® Rage par voie intramusculaire, aux jours 0, 3, 7, 14 et 28, en association avec des immunoglobulines antirabiques humaines au jour 0. Tous les sujets vaccinés ont présenté un titre d'anticorps sériques > 0,5 UI/mL à la troisième injection, entre le jour 7 et le jour 14. Un an plus tard, la protection subsistait chez plus de 98 % des sujets.

Tableau 10 : Titres d'anticorps antirabiques à la suite d'une série de vaccins en contexte post-exposition simulé (étude 3)

	Immunogénicité				
Nombre de jours écoulés depuis la première dose	**Nombre de sujets**	**MGT (IC à 95 %) (UI/mL)**		**Séroconversion (IC à 95 %) (%)**	
0	124	0,025	(0,025-0,025)	0	(0-2,9)
7	124	0,18	(0,16-0,19)	4,03	(1,3-9,2)
14	124	10,3	(8,8-12,1)	100	(97,1-100)
28	124	20,5	(17,8-23,7)	100	(97,1-100)
42	124	29,4	(25,8-33,5)	100	(97,1-100)
90	121	15,4	(13,1-18,1)	100	(97,0-100)
180	119	7,2	(6,1-8,6)	99,2	(95,2-100)
365	116	3,7	(3,1-4,5)	98,3	(93,9-99,8)

MGT : moyenne géométrique des titres d'anticorps

Dans une étude clinique (étude 4) visant à évaluer un nouveau type d'immunoglobulines antirabiques (RIG), 64 adultes en bonne santé ont reçu des RIG humaines seules ou en association à IMOVAX® Rage pour simuler un contexte post-exposition. Dans les groupes recevant le vaccin, les titres d'anticorps ont augmenté de façon marquée à partir du jour 7 et ont atteint leur valeur maximale au jour 14. Tous les sujets ayant reçu les RIG et le vaccin ont conservé des titres protecteurs jusqu'au jour 42. Aucune différence significative dans l'immunogénicité n'a été observée entre les deux groupes recevant le vaccin.

Tableau 11 : Titres d'anticorps antirabiques à la suite d'une série de vaccins en contexte post-exposition simulé

Paramètres primaires	Nombre et pourcentage des sujets présentant des titres d'anticorps protecteurs					
	IMOVAX® Rage + RIG humaines*			IMOVAX® Rage + RIG humaines traitées thermiquement		
	n	%	IC à 95 %	n	%	IC à 95 %
Jour 0 (avant la vaccination)	0	0	0-22	0	0	0-22
Jour 3	1	6,7	0,2-32	0	0	0-22
Jour 7	3	20	4,3-48	2	13,3	1,7-41
Jour 14	15	100	78-100	15	100	78-100
Jour 28	15	100	78-100	15	100	78-100
Jour 35	15	100	78-100	15	100	78-100
Jour 42	15	100	78-100	15	100	78-100

*Immunoglobulines antirabiques

Enfants

Le schéma vaccinal préexposition (3 doses administrées par voie intramusculaire aux jours 0, 7 et 28) a été évalué chez 112 sujets âgés de 2 à 17 ans qui prenaient part à l'étude VRV06 et chez 194 sujets âgés de 5 à 13 ans qui participaient à l'étude RAC03396. Tous les sujets qui ont reçu la série de primovaccination présentaient un titre d'anticorps sériques ≥ 0,5 IU/mL au jour 42.

Une étude post-exposition a été menée en Thaïlande sur IMOVAX® Rage auprès de 50 enfants de moins de 13 ans; parmi eux, 27 avaient moins de 6 ans et le plus jeune avait 12 mois. Il n'y a eu aucun échec de traitement.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'efficacité d'IMOVAX® Rage. Les résultats des études d'immunogénicité sont décrits dans la présente section.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données tirées des études chez les animaux, y compris celles d'études portant sur l'administration d'une dose unique et de doses répétées, n'ont pas révélé de résultats inattendus ni de toxicité sur des organes cibles.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

IMOVAX® Rage

Virus de la rage inactivé (PM/WI38 1503-3M)

Lisez attentivement ce qui suit avant qu'IMOVAX® Rage soit administré à vous ou votre enfant. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de la vaccination avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'IMOVAX® Rage.

Pour quoi IMOVAX® Rage est-il utilisé?

- IMOVAX® Rage est un vaccin servant à prévenir la rage. On l'administre aux personnes qui courent un risque élevé d'exposition à la rage en raison de leur emploi, d'un voyage, de leurs loisirs, etc. Ce vaccin peut aussi prévenir la maladie s'il est injecté à une personne après l'exposition à la rage par une morsure d'animal ou autre incident similaire. Les adultes et les enfants de tout âge peuvent le recevoir.

- **Vaccination après l'exposition**

  Quiconque a été mordu, griffé ou léché sur une plaie ouverte ou une égratignure par un animal susceptible d'avoir la rage doit se faire vacciner. Dans tous les cas, la plaie doit être soignée adéquatement (par le lavage et le rinçage de la plaie avec de l'eau, du savon et un agent virucide) et le plus rapidement possible après l'exposition. Ces soins doivent être prodigués avant l'administration du vaccin antirabique ou des immunoglobulines antirabiques, lorsqu'elles sont indiquées. Le vaccin antirabique doit être administré sans tarder par du personnel médical ayant reçu la formation adéquate à toute personne ayant été en contact avec l'animal.

  On doit aussi instaurer une prophylaxie contre le tétanos et administrer un antibiotique pour prévenir les surinfections, au besoin.

- **Vaccination préventive (en l'absence d'exposition)**

  Le vaccin contre la rage est indiqué avant toute exposition chez les personnes qui risquent fortement d'entrer en contact avec des animaux éventuellement enragés ou le virus de la rage, par exemple, certains employés de laboratoire, les vétérinaires, les personnes manipulant des animaux qui pourraient être enragés, les spéléologues (explorateurs de cavernes), les chasseurs et les trappeurs dans des régions à risque élevé et les voyageurs internationaux (y compris les enfants) qui entreront vraisemblablement en contact avec des animaux dans des régions du monde où la rage est répandue, ou qui ont l'intention de vivre ou de travailler dans de telles régions.

Comment IMOVAX® Rage agit-il?

IMOVAX® Rage amène votre organisme à produire sa propre protection contre le virus de la rage. Lorsque vous recevez une série d'injections du vaccin contre la rage, votre système immunitaire produit des anticorps dirigés contre le virus présent dans le vaccin. Quand vous serez de nouveau en contact avec ce virus, les anticorps formés préviendront la rage.

Une série d'injections est nécessaire pour vous protéger ou protéger votre enfant contre la rage.

Quels sont les ingrédients dans IMOVAX® Rage?

Ingrédients médicinaux : Virus de la rage inactivé (PM/WI38 1503-3M)

Ingrédients non médicinaux : albumine humaine, néomycine, rouge de phénol (indicateur) et eau stérile

IMOVAX® Rage est disponible sous les formes posologiques suivantes :

IMOVAX® Rage est présenté sous forme de poudre lyophilisée dans une fiole accompagnée d'une seringue jetable contenant 1 mL de diluant (eau stérile pour préparations injectables). Une fois mélangés, la poudre et le diluant IMOVAX® Rage forment une suspension (activité ≥ 2,5 UI/mL).

Ne prenez pas IMOVAX® Rage si :

- Vous présentez une allergie sévère à l'un des ingrédients du vaccin ou de son contenant.
- Vous avez de la fièvre ou une maladie grave; attendez d'aller mieux pour vous faire vacciner.

Toute personne qui risque de contracter la rage à la suite d'un contact avec un animal devrait se faire vacciner.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IMOVAX® Rage, 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 :

- **Êtes allergiques au vaccin ou à tout ingrédient de ce vaccin ou de son contenant.**
- **Présentez un trouble du saignement ou vous prenez des médicaments fluidifiant le sang.** Informez la personne qui vous administre l'injection de votre état de santé. L'injection doit être effectuée avec soin pour éviter un saignement excessif.
- **Avez un système immunitaire affaibli en raison d'une infection par le VIH ou du SIDA, d'un cancer ou d'une autre maladie touchant le système immunitaire, d'un traitement par des médicaments qui altèrent le système immunitaire comme les stéroïdes, ou encore d'un traitement médicamenteux ou d'une radiothérapie contre un cancer.** Le vaccin peut vous apporter un niveau de protection plus faible qu'aux personnes ayant un système immunitaire sain.
- **Êtes enceintes ou allaitez.** Il est essentiel de comprendre les risques et les avantages de la vaccination. Informez la personne qui vous administre l'injection si vous êtes enceinte ou allaitez.

Si vous avez été exposés au virus de la rage, vous devez recevoir le vaccin, sans égard à toute autre maladie dont vous pourriez souffrir.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec IMOVAX® Rage:

- Tous les médicaments ou traitements qui affaiblissent le système immunitaire.

NE PAS mélanger IMOVAX® Rage avec d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.

NE PAS injecter au même endroit que les immunoglobulines contre la rage.

Comment prendre Imovax® Rage :

Dose habituelle :

Une dose d'IMOVAX® Rage correspond à une injection de 1 mL.

Vaccination après l'exposition :

Une personne exposée qui n'a jamais été vaccinée contre la rage doit recevoir 5 doses de vaccin contre la rage – une dose immédiatement et les autres 3, 7, 14 et 28 jours après la première. Elle doit aussi recevoir une ou plusieurs injections d'immunoglobulines contre la rage en même temps que la première dose. Ces mesures assureront une protection immédiate.

Une personne exposée qui a déjà été vaccinée contre la rage doit recevoir 2 doses de vaccin contre la rage – une immédiatement et l'autre 3 jours après. Il n'est pas nécessaire d'injecter des immunoglobulines contre la rage.

Avant l'exposition :

Avant l'exposition, le calendrier de vaccination contre la rage prévoit 3 doses, administrées de la façon suivante :

Première dose : au moment fixé

Deuxième dose : 7 jours après la première dose

Troisième dose : 21 jours après la première dose

Pour les employés de laboratoire, les vétérinaires et d'autres personnes qui peuvent être exposés à plusieurs reprises au virus de la rage, des vérifications périodiques de l'immunité sont recommandées et des doses de rappel doivent être administrées au besoin. Demandez des précisions à votre médecin.

Le vaccin contre la rage doit être injecté dans le muscle deltoïde (ou dans le muscle de la cuisse chez les enfants de moins de 1 an). Des cas de rage (échec de la vaccination) ont été signalés lorsque le vaccin avait été injecté dans la fesse.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Il est très important d'administrer toute la série de vaccins antirabiques en respectant le calendrier vaccinal approuvé. On a signalé des cas de rage associés au non-respect de ce calendrier. Si vous sautez une dose, communiquez avec votre médecin pour prendre un rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IMOVAX® Rage?

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

Comme n'importe quel médicament, un vaccin peut entraîner des problèmes graves, notamment des réactions allergiques sévères. Le risque qu'IMOVAX® Rage cause un effet nuisible grave est extrêmement faible. Les faibles risques associés à l'administration d'IMOVAX® Rage sont bien inférieurs à ceux associés à la maladie contre laquelle il protège.

Si vous ne vous sentez pas bien après l'administration d'IMOVAX® Rage, informez-en dès que possible votre médecin, votre infirmier(ière) ou votre pharmacien(ne).

Le vaccin contre la rage ne peut pas causer la rage parce qu'il ne contient pas de virus vivant.

Il se peut que certaines personnes ayant reçu IMOVAX® Rage présentent des effets secondaires, p. ex. enflure des ganglions lymphatiques, urticaire, éruption cutanée, essoufflement, respiration sifflante, maux de tête, étourdissements, nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, douleurs musculaires, douleurs articulaires, inconfort, fièvre ou frissons. Certaines personnes ayant reçu IMOVAX® Rage peuvent présenter des effets secondaires au point d'injection, tels que douleur, rougeur, enflure, ecchymose (bleu) ou démangeaisons.

L'évanouissement peut survenir après, ou même avant, toute injection à l'aiguille. Par conséquent, informez votre professionnel de la santé si vous vous êtes évanoui lors d'une injection précédente.

Des troubles du système nerveux ont été signalés après la vaccination contre la rage, mais si rarement qu'on ne sait pas s'ils étaient liés au vaccin.

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Sanofi Pasteur ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Il faut conserver le vaccin au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F) et NE PAS LE CONGELER. Si le produit a été exposé au gel, il doit être jeté.

Le vaccin ne doit pas être utilisé après la date de péremption.

Il doit être administré immédiatement après avoir été mélangé.

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

Pour en savoir davantage au sujet de IMOVAX® Rage :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et le site Web de Sanofi Canada (www.sanofi.ca/fr), ou vous pouvez l'obtenir en téléphonant à Sanofi Pasteur Limited au 1-888 621-1146 (sans frais).

Le présent dépliant a été rédigé par Sanofi Vaccins Canada Ltée

Dernière révision : 2 juillet 2024

R9-0626 Canada