

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VACCIN RABIQUE PASTEUR, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin rabique, inactivé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution avec 0,5 mL de solvant, 1 flacon contient :

Virus de la rage^a, souche WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inactivé) 3,25 UI^b

^a Produit sur cellules VERO

^b Quantité mesurée selon le test ELISA par rapport à l'étalon international

Excipient à effet notoire :

Phénylalanine 4,1 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

VACCIN RABIQUE PASTEUR peut contenir des traces de polymyxine B, streptomycine et néomycine, utilisées lors du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.

Avant reconstitution, la poudre est de couleur blanche uniforme.

Le solvant est une solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VACCIN RABIQUE PASTEUR est indiqué pour la prophylaxie pré-exposition et post-exposition au virus de la rage pour tous les groupes d'âge (voir les rubriques 4.2 et 5.1).

VACCIN RABIQUE PASTEUR doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

La prophylaxie pré-exposition doit être proposée aux sujets ayant un risque élevé de contamination par le virus de la rage.

Toute personne à risque continu, tel que le personnel de laboratoire de diagnostic, de recherche et de production qui travaille sur le virus rabique, doit être vaccinée.

La vaccination est également recommandée pour les catégories suivantes :

- les chiroptérologues et personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris.
- les professionnels exposés (personnels des services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, équarisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs).
- les adultes et les enfants résidant ou séjournant dans les zones d'enzootie

Les rappels seront fonction du niveau de risque d'exposition et des contrôles sérologiques, conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 0,5 mL de vaccin reconstitué par voie intramusculaire (IM) ou de 0,1 mL de vaccin reconstitué par voie intradermique (ID).

Prophylaxie pré-exposition

Trois doses de VACCIN RABIQUE PASTEUR de 0,5 mL sont administrées par voie intramusculaire aux jours (J) J0, J7, J28. La dose prévue à J28 pourra éventuellement être administrée à J21.

Les rappels seront fonction du niveau de risque d'exposition et des contrôles sérologiques, conformément aux recommandations officielles.

VACCIN RABIQUE PASTEUR peut être administré comme injection de rappel après primo-vaccination avec un vaccin rabique de culture cellulaire (vaccin rabique préparé sur cellules VERO ou préparé sur cellules diploïdes humaines (HDCV)).

Prophylaxie post-exposition

La prophylaxie post-exposition comprend le traitement local non spécifique de la blessure, la vaccination et selon le cas l'immunisation passive par les immunoglobulines rabiques.

Elle doit être initiée le plus tôt possible après une exposition suspectée à la rage. Dans tous les cas, un traitement approprié de la plaie (lavage soigneux de toutes les morsures et griffures avec du savon ou du détergent et des quantités abondantes d'eau et/ou d'agents virucides) doit être effectué immédiatement ou dès que possible après exposition. Il doit être mis en œuvre avant l'administration du vaccin ou des immunoglobulines rabiques lorsqu'elles sont indiquées. La prophylaxie post-exposition sera adaptée en fonction de la catégorie d'exposition, de l'état de l'animal (voir tableau 2) et du statut vaccinal du patient, conformément aux recommandations officielles (voir Tableau 1, recommandations de l'OMS).

La prophylaxie post-exposition doit être effectuée sous contrôle médical et uniquement dans un centre antirabique, le plus tôt possible après l'exposition.

La prophylaxie post-exposition doit être complétée si nécessaire par une prophylaxie antitétanique et antibiotique afin de prévenir l'apparition d'infections autres que la rage.

Tableau 1 : Guide OMS de la prophylaxie post-exposition en fonction de la sévérité de l'exposition (à adapter selon les recommandations officielles locales).

Catégorie d'exposition	Type d'exposition à un animal domestique ou sauvage, suspecté ou confirmé enragé ou non disponible pour le test	Prophylaxie post-exposition recommandée
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte (pas d'exposition)	Aucune si une anamnèse peut être obtenue ^(a) .
II	Peau découverte mordillée Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement (exposition)	Administer le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé à l'issue de la période d'observation de 10 jours ^(b) ou si la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative. Traiter comme une catégorie III en cas d'exposition aux chauves-souris.
III	Morsure(s) ^(c) ou griffure(s) ayant traversé la peau, léchage sur peau érodée ou contamination des muqueuses par la salive (léchage), exposition aux chauves-souris (exposition sévère)	Administer le vaccin immédiatement, et les immunoglobulines rabiques, de préférence dès que possible après le début de la prophylaxie post-exposition. Les immunoglobulines rabiques peuvent être injectées jusqu'à 7 jours après l'administration de la première dose de vaccin. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé à l'issue de la période d'observation de 10 jours ^(b) ou si la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative.

^(a) S'il s'agit d'un chien ou d'un chat apparemment en bonne santé vivant dans une zone à risque faible et placé sous observation vétérinaire, le traitement peut être différé (voir tableau 2).

^(b) Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. À l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enragés seront euthanasiés et leurs tissus examinés par les techniques de laboratoire appropriées (voir tableau 2).

(c) Les morsures, en particulier celles de la tête, du cou, du visage, des mains et des organes génitaux sont des expositions de catégorie III en raison de la forte innervation de ces zones.

Tableau 2 : Guide de la conduite à tenir après exposition en fonction du statut de l'animal (recommandations OMS à adapter selon les recommandations locales)

Circonstances	Mesures à prendre concernant		Remarques
	L'animal	Le patient	
Animal indisponible Circonstances suspectes ou non		Le conduire au centre antirabique pour traitement	Le traitement ^(b) sera toujours mené jusqu'à son terme
Animal mort Circonstances suspectes ou non	Faire acheminer l'encéphale à un laboratoire agréé pour analyse	Le conduire au centre antirabique pour traitement	Le traitement ^(b) sera interrompu si les analyses sont négatives ou poursuivi dans le cas contraire
Animal vivant Circonstances non suspectes	Le mettre sous surveillance vétérinaire ^(a)	Différer le traitement antirabique	Le traitement ^(b) sera poursuivi selon la surveillance vétérinaire de l'animal
Animal vivant Circonstances suspectes	Le mettre sous surveillance vétérinaire ^(a)	Le conduire au centre antirabique pour traitement	Le traitement ^(b) sera interrompu si la surveillance vétérinaire infirme les doutes initiaux, ou poursuivi dans le cas contraire

(a) En France, la surveillance vétérinaire comporte 3 certificats établis à J0, J7 et J14 déclarant l'absence de signe de rage. Selon les recommandations de l'OMS, la durée d'observation minimale de la surveillance vétérinaire pour les chiens et les chats est de 10 jours.

(b) Le traitement est recommandé en fonction de la sévérité de l'exposition (voir tableau 1).

Prophylaxie post-exposition des sujets non-immunisés

Les sujets non-immunisés peuvent être vaccinés selon l'un des schémas de vaccination par voie intramusculaire (IM) ou par voie intradermique (ID) présentés dans le tableau 3.

Dans tous les cas se référer aux recommandations officielles locales.

Tableau 3 : Prophylaxie post-exposition des sujets non-immunisés

	J0	J3	J7	J14	J21	J28
Voie intramusculaire (0,5 mL par dose)						
Protocole Essen IM Voie IM – 0,5 mL / dose	1 dose	1 dose	1 dose	1 dose		1 dose
Protocole Zagreb IM Voie IM – 0,5 mL / dose	2 doses ^(a)	-	1 dose	-	1 dose	-
Voie intradermique (0,1 mL par dose)						
Nouveau schéma ID de la Croix-Rouge thaïlandaise (TRC) Voie ID - 0,1 mL / dose	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	-	-	2 doses ^(b)
Schéma ID Institut Pasteur du Cambodge (IPC) Voie ID - 0,1 mL / dose	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	-	-	-
Schéma ID 4 sites 1 semaine Voie ID - 0,1 mL / dose	4 doses ^(c)	4 doses ^(c)	4 doses ^(c)	-	-	-

(a) une injection IM dans la région antérolatérale de chaque cuisse (chez les nourrissons et les jeunes enfants) ou dans chaque deltoïde (chez les enfants plus âgés et les adultes).

(b) à injecter en 2 sites distincts, si possible controlatéraux.

(c) à injecter en 4 sites distincts.

Quel que soit le protocole utilisé, la vaccination ne doit pas être interrompue sauf si l'animal contact est déclaré indemne de rage après surveillance vétérinaire (voir tableau 2).

Des immunoglobulines rabiques doivent être administrées en association avec le vaccin, en cas d'exposition de catégorie III (Classification OMS, voir tableau 1). Si possible, le vaccin doit être administré contro-latéralement aux sites d'administration des immunoglobulines. Se reporter au Résumé des Caractéristiques des immunoglobulines rabiques utilisées.

Prophylaxie post-exposition des sujets déjà immunisés

Conformément aux recommandations officielles, ceci s'applique aux sujets ayant déjà reçu une prophylaxie pré-exposition, une prophylaxie post-exposition ou ayant arrêté la prophylaxie post-exposition après avoir reçu au moins deux doses de vaccin préparé sur culture cellulaire.

Les sujets déjà immunisés doivent recevoir 1 dose de vaccin (0,5 mL par voie intramusculaire ou 0,1 mL par voie intradermique) à J0 et 1 dose à J3.

Alternativement, 4 injections intradermiques de 0,1 mL peuvent être administrées en 4 sites distincts à J0.

Les immunoglobulines rabiques ne sont pas indiquées dans ce cas.

Sujets immunodéprimés

- Prophylaxie pré-exposition

Pour les sujets immunodéprimés, un contrôle sérologique des anticorps neutralisants doit être réalisé 2 à 4 semaines après la vaccination afin d'évaluer la nécessité d'une éventuelle dose supplémentaire de vaccin.

- Prophylaxie post-exposition

Pour les sujets immunodéprimés, un schéma vaccinal complet doit être administré en post-exposition. Des immunoglobulines rabiques doivent être administrées en association avec le vaccin devant toute exposition de catégorie II et III (voir tableau 1).

Population pédiatrique

Un enfant doit recevoir la même dose qu'un adulte (0,5 mL par voie intramusculaire ou 0,1 mL par voie intradermique).

Mode d'administration

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

- Voie intramusculaire (IM)
Le vaccin est administré, dans la région antéro-latérale du muscle de la cuisse chez les nourrissons et les jeunes enfants ou dans le deltoïde chez les enfants plus âgés et les adultes.
- Voie intradermique (ID)
Le vaccin est administré de préférence dans le haut du bras ou l'avant-bras.

Ne pas injecter dans la région fessière.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Prophylaxie pré-exposition

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine ou à un antibiotique de la même classe, à une précédente administration ou à un vaccin contenant les mêmes composants.

La vaccination doit être différée en cas de maladies fébriles ou aiguës.

Prophylaxie post-exposition

En raison de l'évolution toujours fatale de l'infection rabique déclarée, la vaccination de post-exposition ne connaît aucune contre-indication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Comme tous les vaccins, VACCIN RABIQUE PASTEUR peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées.

A utiliser avec prudence chez les personnes présentant une allergie connue à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine (présentes à l'état de traces dans le vaccin) ou à un antibiotique de la même classe.

Précautions d'emploi

Les recommandations relatives au schéma d'injection doivent être scrupuleusement suivies.

Le recours à des contrôles sérologiques (afin d'évaluer la séroconversion des sujets) doit être évalué conformément aux recommandations officielles.

Lorsque le vaccin est administré à des sujets présentant une immunodéficience connue, due à une maladie suppressive ou à un traitement immunosuppresseur concomitant (dont corticoïdes), un contrôle sérologique doit être réalisé 2 à 4 semaines après la vaccination pour s'assurer qu'une réponse immunitaire indicatrice de protection a été induite. Dans le cas d'une vaccination post-exposition, un schéma de vaccination complet doit être administré. Des immunoglobulines rabiques doivent également être administrées en association avec le vaccin devant toute exposition de catégorie II et III (voir rubrique 4.2).

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin, en particulier en cas de post-exposition chez les sujets ayant une hypersensibilité connue à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine ou à un antibiotique de la même classe.

Comme tout vaccin injectable, VACCIN RABIQUE PASTEUR doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut entraîner un saignement chez ces sujets.

Des réactions liées à l'anxiété, notamment des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision et des paresthésies. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

VACCIN RABIQUE PASTEUR contient de la phénylalanine, du potassium et du sodium

VACCIN RABIQUE PASTEUR contient 4,1 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 mL équivalent à 0,068 microgrammes/kg chez une personne de 60 kg. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'élimination de la phénylalanine et son accumulation dans le corps.

VACCIN RABIQUE PASTEUR contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ».

Population pédiatrique

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturation respiratoire.

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

Les traitements immunosuppresseurs, incluant la corticothérapie au long cours par voie systémique, peuvent interférer avec la production d'anticorps et entraîner l'échec de la vaccination. Il est donc recommandé de réaliser un contrôle sérologique 2 à 4 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.2).

VACCIN RABIQUE PASTEUR peut être associé au cours de la même séance de vaccination avec un vaccin typhoïdique polyosidique Vi en utilisant deux sites d'injection différents.

Les immunoglobulines rabiques ou tout autre produit et le vaccin rabique ne doivent jamais être associés dans la même seringue ou administrés au même site (voir rubrique 6.2).

Etant donné que les immunoglobulines rabiques interfèrent avec le développement de la réponse immunitaire au vaccin rabique, les recommandations d'administration des immunoglobulines rabiques doivent être strictement suivies.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une étude de toxicité chez l'animal sur la reproduction et le développement, conduite avec un autre vaccin rabique inactivé produit sur cellules VERO, n'a pas mis en évidence d'effet délétère sur la fertilité des femelles ni sur le développement pré et post natal.

En clinique, l'utilisation des vaccins contre la rage ("souche WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M" inactivée) au cours d'un nombre limité de grossesses n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique à ce jour.

Prophylaxie pré-exposition

En raison de la gravité de la maladie, la vaccination doit être réalisée pendant la grossesse, conformément au schéma habituel de vaccination, en cas de risque élevé de contamination.

Prophylaxie post-exposition

En raison de la gravité de la maladie, la grossesse ne constitue pas une contre-indication.

Allaitement

L'utilisation de ce vaccin est possible au cours de l'allaitement.

Fertilité

VACCIN RABIQUE PASTEUR n'a pas été évalué dans des études de fertilité.

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

Des vertiges ont été fréquemment rapportés après vaccination (voir rubrique 4.8). Ceci peut affecter temporairement l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Plus de 13 000 sujets, incluant environ 1000 enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, ont reçu au moins une dose de VACCIN RABIQUE PASTEUR, dans le cadre d'études cliniques.

Une analyse combinée a été réalisée sur 3 études cliniques randomisées, contrôlées, partageant les mêmes standards de sécurité et rassemblant les données de 1001 sujets (17 nourrissons / jeunes enfants âgés de moins de 24 mois, 438 enfants et adolescents et 546 adultes âgés de 18 à 60 ans). Dans deux études, le vaccin a été administré par voie intramusculaire (n = 402). Dans la troisième étude (n = 599), les sujets ont reçu le vaccin par voie intradermique, la plupart d'entre eux ont reçu les immunoglobulines rabiques équine (IgRE) simultanément avec la première dose du VACCIN RABIQUE PASTEUR.

Les effets indésirables étaient généralement d'intensité modérée et sont survenus dans les 3 jours suivant la vaccination. La plupart des effets se sont spontanément résolus dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition.

Les effets indésirables les plus fréquents, dans tous les groupes d'âges (sauf les nourrissons / jeunes enfants âgés de moins de 24 mois) étaient céphalées, malaise, myalgies et douleur au site d'injection.

Les réactions au site d'injection (douleur, érythème et gonflement) étaient plus fréquentes après une injection ID par rapport à une injection IM. La douleur était la réaction au point d'injection la plus fréquente pour les deux voies d'administration.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous sont ceux issus d'études cliniques et de la surveillance après mise sur le marché à travers le monde. Dans chaque classe de système d'organes, les événements indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ;
- très rare ($< 1/10\ 000$) ;
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables	Adultes ≥ 18 ans	Population pédiatrique moins de 18 ans
	Fréquence	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphadénopathies	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Réactions allergiques (ex. rash, urticaire, prurit)	Peu fréquent	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques et angioœdème	Indéterminée	Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution d'appétit	Peu fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent
Etourdissement / Vertiges	Peu fréquent	-
Irritabilité (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Très fréquent
Somnolence (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Très fréquent
Insomnie (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Perte d'audition soudaine pouvant persister	Indéterminée	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	Rare	-
Affections gastro-intestinales		
Nausées	Peu fréquent	-
Douleurs abdominales	Peu fréquent	Peu fréquent
Diarrhées	Peu fréquent	-
Vomissements	-	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgies	Très fréquent	Très fréquent
Arthralgie	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		

Effets indésirables	Adultes ≥ 18 ans	Population pédiatrique moins de 18 ans
	Fréquence	Fréquence
Douleur au site d'injection (voie IM)	Très fréquent	Très fréquent
Douleur au site d'injection (voie ID)	Très fréquent	Très fréquent
Erythème au site d'injection (voie IM)	Fréquent	Fréquent
Erythème au site d'injection (voie ID)	Très fréquent	Très fréquent
Prurit au site d'injection (voie IM)	Fréquent	-
Prurit au site d'injection (voie ID)	Fréquent	Peu fréquent
Gonflement au site d'injection (voie IM)	Fréquent	Fréquent
Gonflement au site d'injection (voie ID)	Fréquent	Très fréquent
Induration au site d'injection (voie IM)	Fréquent	-
Hématome au point d'injection (voie ID)	Peu fréquent	
Malaise	Très fréquent	Très fréquent
Syndrome pseudo-grippal	Fréquent	
Fièvre	Fréquent	Fréquent
Asthénie	Peu fréquent	-
Frissons	Peu fréquent	Peu fréquent
Pleurs inconsolables (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Très fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins rabiques, code ATC : J07B G01.

Mécanisme d'action

La protection après la vaccination est assurée par l'induction d'anticorps neutralisants antirabiques.

Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'immunogénicité du vaccin en prophylaxie pré-exposition et post-exposition. Un taux d'anticorps neutralisants antirabiques $\geq 0,5$ UI / mL est considéré comme protecteur par l'OMS.

Prophylaxie pré-exposition

Lors des essais cliniques évaluant un schéma vaccinal en 3 doses (J0, J7, J28 (ou J21)) chez l'adulte et l'enfant, une réponse immunitaire adéquate a été obtenue chez tous les sujets avec des titres d'anticorps neutralisants sériques $\geq 0,5$ UI / mL à J14 après la fin de la primovaccination.

Un suivi de dix ans chez 49 patients ayant reçu un schéma à 3 doses (J0, J7 et J28) suivi d'une dose de rappel à 1 an a montré la persistance de la réponse immunitaire avec des titres d'anticorps neutralisants maintenus jusqu'à 10 ans chez 96,9 % des sujets vaccinés.

Prophylaxie post-exposition

Dans les essais cliniques évaluant le régime Essen à 5 doses (J0, J3, J7, J14 et J28) et le schéma Zagreb à 4 doses (2 doses à J0, puis 1 dose à J7 et 1 dose à J21) chez les enfants et les adultes, une vaccination par le VACCIN RABIQUE PASTEUR a permis d'obtenir des titres d'anticorps neutralisants $\geq 0,5$ UI / mL chez presque tous les sujets vaccinés à J14 et chez tous les sujets à J28.

Au cours d'une étude de phase 3, incluant 600 sujets exposés âgés de 11 mois à 50 ans, deux schémas de prophylaxie post-exposition (PPE) par voie intradermique ont été testés : un schéma en 4 sites sur 1 semaine (4 doses à J0, 4 doses à J3 et 4 doses à J7) avec et sans immunoglobulines rabiques d'origine équine (IgRE) à J0, et le nouveau schéma de la Croix-Rouge thaïlandaise (2 doses à J0, 2 doses à J3, 2 doses à J7 et 2 doses à J28) avec des immunoglobulines rabiques d'origine équine (IgRE) à J0. Le schéma Institut Pasteur du Cambodge (IPC) (2 doses à J0, J3 et J7) a également été intégré au schéma de la Croix-Rouge thaïlandaise jusqu'à J28. Presque tous les sujets vaccinés (98,8 %) ont atteint un taux d'anticorps neutralisants antirabiques $\geq 0,5$ UI/mL à J14. Cinq ans plus tard et avant que la PPE simulée ne soit reçue, le niveau protecteur des anticorps neutralisants antirabiques a été maintenu chez plus de 84 % des sujets qui ont reçu un schéma 4 sites 1 semaine avec ou sans IgRE, et chez 64,1 % (IC95 % : 55,1 ; 72,3) des sujets qui ont reçu le nouveau schéma de la Croix-Rouge thaïlandaise avec IgRE. Onze jours après la PPE simulée avec un schéma ID à 4 doses réalisé en une seule visite, tous les sujets vaccinés ont atteint un taux d'anticorps neutralisants antirabiques $\geq 0,5$ UI/mL à J14 (moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGTs) entre 138 et 193 UI / mL).

L'administration d'immunoglobuline rabique humaine (IgRH) ou d'immunoglobuline rabique équine (IgRE), en même temps que le vaccin rabique peut provoquer une légère baisse du titre moyen d'anticorps neutralisants, en raison d'interférences immunitaires.

L'efficacité du VACCIN RABIQUE PASTEUR a été évaluée chez 44 sujets adultes mordus par des animaux enragés dans un essai clinique de phase 4. Les sujets ont reçu le vaccin selon le schéma Essen à 5 doses (J0, J3, J7, J14 et J28 par voie IM) et les immunoglobulines, le cas échéant. Tous les sujets étaient vivants 3 ans après la prophylaxie post-exposition.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de différence cliniquement significative en terme d'immunogénicité du vaccin chez la population pédiatrique par rapport aux adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité faites chez l'animal (toxicité aiguë, subaiguë et chronique) ne révèlent pas d'effet toxique et de toxicité ciblée sur des organes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre*

Maltose.

Solution d'albumine humaine à 20 %.

Milieu de Base de Eagle : mélange de sels minéraux (dont le potassium), de vitamines, de dextrose et d'acides aminés (dont la L-Phénylalanine).

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Eau pour préparations injectables.

**Composition de la poudre avant l'étape de lyophilisation.*

Solvant

Chlorure de sodium.

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Les immunoglobulines rabiques ou tout autre produit et le vaccin rabique ne doivent jamais être associés dans la même seringue ou administrés au même site.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après première ouverture/reconstitution :

Pour la voie intramusculaire : le produit doit être utilisé immédiatement.

Pour la voie intradermique : la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C à l'abri de la lumière. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation et d'utilisation (voir la rubrique 6.6) relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de Type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et d'une capsule + 0,5 mL de solvant en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle ou bromobutyle) – Boîte de 1 ou de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions de manipulation :

- Retirer la capsule du flacon de poudre lyophilisée.
- Visser la tige du piston à la seringue, s'il est fourni séparément.
- Injecter le solvant dans le flacon de poudre lyophilisée.
- Agiter doucement le flacon jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène de la poudre.
- Le vaccin reconstitué se présente sous la forme d'un liquide limpide, homogène et exempt de particules.
- Retirer et jeter la seringue utilisée pour la reconstitution du vaccin.
- Utiliser une nouvelle seringue avec une nouvelle aiguille pour prélever le vaccin reconstitué.
- Remplacer l'aiguille utilisée pour prélever le vaccin par une nouvelle aiguille pour injection intramusculaire ou intradermique.
- La longueur de l'aiguille utilisée pour l'administration du vaccin doit être adaptée au patient.

Si le VACCIN RABIQUE PASTEUR est administré par voie intramusculaire, après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

Si le VACCIN RABIQUE PASTEUR est administré par voie intradermique, le vaccin peut être utilisé jusqu'à 6 heures après reconstitution à condition qu'il soit maintenu à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière. Après reconstitution, en utilisant une technique aseptique, une dose de vaccin doit être prélevée du flacon. Le reste peut être utilisé pour un autre patient. Avant chaque

prélèvement, agiter doucement le flacon jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. Une nouvelle aiguille stérile et une nouvelle seringue stérile doivent être utilisées pour prélever et administrer chaque dose de vaccin à chaque patient afin d'éviter une infection croisée. Le vaccin reconstitué non utilisé doit être jeté après 6 heures.

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

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

SANOFI PASTEUR EUROPE
14 ESPACE HENRY VALLÉE
69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

34009 330 488 7 7 : poudre en flacon (verre de Type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et d'une capsule + 0,5 mL solvant en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un bouchon piston (chlorobutyle ou bromobutyle). Boîte de 1.

34009 301 521 1 9 : poudre en flacon (verre de Type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et d'une capsule + 0,5 mL solvant en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un bouchon piston (chlorobutyle ou bromobutyle). Boîte de 10.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 avril 1988

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22 juillet 2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I