

## MONOGRAPHIE

FSME-IMMUN<sup>1</sup>

Vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant

2,4 µg (valeur cible)/0,5 mL

Suspension stérile pour injection intramusculaire

Vaccin pour la prévention de l'encéphalite à tiques

Fabriqué par :  
BAXTER AG  
A-1220 Vienne, Autriche

Importé et distribué par :  
BAXTER CORPORATION  
Mississauga (Ontario)  
CANADA

Date de révision :  
13 avril 2011

**Numéro de contrôle de la présentation:** 145702

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Corporation Baxter. Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation expresse de Corporation Baxter.

---

<sup>1</sup> FSME-IMMUN est une marque de commerce de Baxter AG, Vienne, Autriche.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	13
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION .....	13
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>14</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	14
<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	21
RÉFÉRENCES .....	23
<b>PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS.....</b>	<b>26</b>

## FSME-IMMUN

Vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Injection intramusculaire, de préférence dans le bras (muscle deltoïde)	2,4 microgrammes (valeur cible) d'antigènes du virus de l'encéphalite à tiques (TBE) par 0,5 mL	Hydroxyde d'aluminium hydraté (adjuvant)  <i>Pour une liste complète, voir section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

#### DESCRIPTION

L'encéphalite à tiques ou TBE (pour *Tick-Borne Encephalitis*) est une maladie virale dont l'évolution clinique est aiguë et grave et qui est associée à une morbidité importante à long terme.

Le vaccin FSME-IMMUN est offert sous forme d'une suspension pour injection de 0,5 mL dans une seringue préremplie.

Une dose du vaccin FSME-IMMUN contient :

Virus de l'encéphalite à tiques<sup>1,2</sup> (souche Neudoerfl) (2,4 microgrammes)  
<sup>1</sup> adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,35 milligramme d'Al<sup>3+</sup>)  
<sup>2</sup> produit dans des fibroblastes d'embryon de poulet

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FSME-IMMUN (vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant) est indiqué dans l'immunisation contre les infections causées par le virus de l'encéphalite à tiques (TBE) chez des sujets de 16 ans et plus qui risquent d'être exposés aux tiques porteuses du virus TBE.

La TBE est généralement répandue en Europe centrale et du Nord, y compris à l'est de la France (Alsace), en Suisse, au sud et au centre de l'Allemagne (Bavière, Bade-Wurtemberg, Hesse, Thuringe), en Autriche, au nord-est et au centre de l'Italie, à l'ouest de la Hongrie, en Albanie, en Bosnie, en Croatie, en Serbie, en Slovénie, en République tchèque, en Slovaquie, en Pologne, au Danemark (Île Bornholm), au sud de la Suède, au sud de la Norvège, en Finlande, en Estonie,

en Lituanie, en Lettonie, au Bélarus, en Russie et en Sibérie, en Ukraine, au nord de la Chine et au Japon (Hokkaido) [Suess, 2003]. La vaccination est donc recommandée pour les personnes qui prévoient voyager dans les régions où la maladie est endémique. Les individus qui courent le plus grand risque de contracter la maladie sont ceux qui planifient un voyage dans les habitats des tiques, tels que les prairies et les zones boisées. Travailleurs agricoles et forestiers, randonneurs pédestres, amateurs de loisirs en plein air et membres des Forces armées, entre autres, sont donc concernés. La saison des tiques dure à peu près de mars à novembre, avec une flambée d'activité durant les mois de printemps et d'été. Dans certains endroits, une courbe d'incidence à deux sommets a été observée, révélant une activité maximale en mai-juin et en septembre-octobre.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au principe actif, à l'un des excipients ou aux résidus de la production (formaldéhyde, néomycine, gentamicine, sulfate de protamine). Des allergies croisées à des aminosides autres que la néomycine et la gentamicine doivent être prises en considération. (Schorr 1977, p. 133; Noone 1978, p. 549)

Hypersensibilité grave aux protéines d'œuf et de poussin (réaction anaphylactique après l'ingestion de protéines d'œuf).

Hypersensibilité grave au latex connue (par exemple, réaction anaphylactique/anaphylaxie). (CDC 2006, p. 31). Le bouchon-piston de la seringue est composé de caoutchouc de chlorobutyl isoprène. Celui-ci contient des protéines de latex qui peuvent entraîner une réaction allergique grave chez les personnes sensibilisées.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Le vaccin FSME-IMMUN ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 16 ans.

### **Importantes mises en garde et précautions d'emploi**

Comme pour tous les vaccins injectables, il pourrait y avoir survenue de réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques graves (telles qu'un choc anaphylactique), après administration du vaccin FSME-IMMUN. Il faut en tout temps être en mesure d'administrer un traitement d'urgence approprié. Une allergie bénigne aux protéines des œufs ne constitue pas en général une contre-indication absolue au vaccin FSME-IMMUN. Néanmoins, il faut prévoir une supervision adéquate pour la vaccination des personnes allergiques à ces protéines et des installations pour le traitement d'urgence des réactions d'hypersensibilité.

Les concentrations de potassium et de sodium sont inférieures à 1 mmol par dose, donc presque inexistantes.

Dans de rares cas, la fièvre peut survenir, en particulier après la première vaccination. Elle disparaît généralement dans les 24 heures. Un traitement antipyrétique doit être entrepris chaque fois qu'il est justifié.

Dans le cas d'une morsure de tique se produisant entre la première et la deuxième vaccination par FSME-IMMUN (vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant), on ne peut s'attendre à ce que le vaccin prévienne l'infection par le virus TBE.

Comme pour tous les vaccins, le vaccin FSME-IMMUN ne peut garantir une protection complète chez toutes les personnes qui l'ont reçu contre l'infection qu'il est sensé prévenir.

La survenue de signes et de symptômes cliniques chez la personne vaccinée qui donnent à penser qu'il s'agit d'un cas possible d'infection par le virus TBE doit être étudiée de manière approfondie afin de déterminer s'il n'y a pas d'autres causes possibles. Les morsures de tiques peuvent transmettre des infections autres que celle par le virus TBE, y compris certains pathogènes qui peuvent parfois entraîner un tableau clinique qui ressemble à celui d'une infection par le virus TBE. (McGinley-Smith 2003, p. 368-79)

Les vaccins anti-encéphalite à tiques ne protègent pas contre les infections à *Borrelia*. (McGinley-Smith 2003, p. 368-79)

### **Généralités**

Pour provoquer l'immunité, il faut respecter rigoureusement le nombre de doses et les intervalles entre les injections prescrits. La prolongation de l'intervalle entre les 3 doses prévues peut ne pas protéger suffisamment les sujets contre l'infection durant cette période.

La vaccination devrait être retardée chez les patients qui présentent des troubles cliniques graves (accompagnés ou non de fièvre) qui pourraient être aggravés par la survenue de réactions indésirables liées au vaccin ou qui pourraient fausser l'interprétation de réactions indésirables possiblement liées au vaccin.

La prudence s'impose lorsqu'on envisage de vacciner des personnes présentant des troubles cérébraux, tels que des troubles de démyélinisation évolutifs ou une épilepsie mal maîtrisée.

### **Populations particulières**

**Grossesse :**

L'innocuité du vaccin FSME-IMMUN chez les femmes enceintes n'a pas été établie dans des essais cliniques. Par conséquent, ce vaccin ne doit être administré aux femmes enceintes qu'avec prudence, c'est-à-dire après avoir évalué avec soin les risques et les bienfaits éventuels du vaccin dans chaque cas.

#### **Allaitement :**

L'innocuité du vaccin FSME-IMMUN chez les femmes qui allaitent n'a pas été établie dans des essais cliniques. Par conséquent, ce vaccin ne doit être administré aux femmes qui allaitent qu'avec prudence, c'est-à-dire après avoir évalué avec soin les risques et les bienfaits éventuels du vaccin dans chaque cas.

#### **Enfants :**

FSME-IMMUN ne doit pas être utilisé chez les enfants avant l'âge de 16 ans.

#### **Personnes âgées (> 60 ans) et personnes dont le système immunitaire est altéré (y compris les personnes recevant un traitement immunosuppresseur) :**

La réponse immunitaire au vaccin contre la TBE peut être réduite chez les personnes âgées et chez les personnes dont le système immunitaire est altéré. Chez les personnes âgées, les concentrations d'anticorps obtenues à la suite de la vaccination ont tendance à diminuer plus rapidement. Il n'existe aucune donnée clinique sur laquelle se fonder pour ce qui est des doses à recommander chez les sujets âgés de plus de 60 ans et chez les personnes dont le système immunitaire est altéré. Par conséquent, il faut envisager de déterminer la concentration des anticorps quatre semaines après la deuxième dose et administrer une dose supplémentaire s'il n'y a aucun signe de séroconversion à ce moment. La troisième dose prévue au départ doit être administrée selon le calendrier. Le besoin de doses de rappel subséquentes peut ensuite être évalué au moyen de tests sérologiques à intervalles de temps. La première dose de rappel devrait être administrée moins de trois ans après la troisième dose. Les doses de rappel subséquentes doivent être administrées suivant les recommandations officielles, mais leur administration doit se faire au moins trois ans après la dernière dose de rappel. (Hainz 2005, p. 3 234)

#### **Personnes atteintes de maladies auto-immunes :**

Dans le cas d'une maladie auto-immune connue ou soupçonnée, le risque d'une éventuelle encéphalite à tiques doit être mis en balance avec le risque d'une influence néfaste du vaccin sur la maladie auto-immune.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Lorsqu'un test sérologique est requis pour déterminer le besoin de doses séquentielles, il devrait toujours être effectué dans un laboratoire qualifié et ayant de l'expérience avec ce type de procédure. La raison est que la présence préexistante d'anticorps due à une exposition naturelle ou à

un vaccin antérieur contre d'autres flavivirus (p. ex., encéphalite japonaise, fièvre jaune, virus de la dengue) peut entraîner des résultats faussement positifs par réaction croisée.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Présentation des effets indésirables du médicament

FSME-IMMUN (vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant) est généralement bien toléré. L'innocuité du vaccin a été établie dans des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance.

### Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.*

Chez les adultes, les fréquences ont été calculées d'après une analyse regroupée portant sur les événements indésirables observés dans le cadre de 7 études cliniques qui comportaient le vaccin FSME-IMMUN à 0,5 mL (2,4 µg) menées chez des sujets âgés de 16 ans et plus qui ont reçu 3 doses de vaccins (3 512 sujets après la première dose, 3 477 sujets après la deuxième dose et 3 274 sujets après la troisième dose). Les données sur la fréquence ont été regroupées et présentées par rapport aux trois doses de vaccin et non par rapport aux patients.

Tableau 1 : Effets indésirables (EI selon le MedDRA [version 13.0])				
Par classe d'organes	Fréquence			
	Très fréquent : ≥10 %	Fréquent : ≥1 % à < 10 %	Peu fréquent : ≥0,1 % à < 1 %	Rare : ≥0,01 % à < 0,1 %
Troubles hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie	
Troubles du système immunitaire				Hypersensibilité
Troubles du système nerveux		Céphalées		Somnolence
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				Vertiges <sup>a</sup>
Troubles gastro-intestinaux		Nausées	Vomissements	Diarrhée Douleur abdominale
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie Arthralgie		
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Réactions au site d'injection et de perfusion <sup>b</sup> (par	Fatigue Malaise	Pyrexie (saignement au site d'injection)	Érythème au site d'injection, induration au site

<b>Tableau 1 : Effets indésirables</b> (EI selon le MedDRA [version 13.0])				
	exemple douleur au site d'injection)			d'injection, enflure au site d'injection, prurit au site d'injection, paresthésie au site d'injection, chaleur au site d'injection

<sup>a</sup> La fréquence des vertiges est fondée sur le taux observé uniquement après l'administration de la première dose de vaccin (n = 3 512). Des vertiges n'ont pas été signalés après la deuxième ou la troisième dose.

<sup>b</sup> Un sujet peut avoir présenté plus d'un événement.

### **Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament**

**Les autres effets indésirables qui suivent ont été signalés dans le cadre du système de notification spontanée des effets indésirables, énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA (version 13.0) puis selon le terme privilégié :**

#### **Infections et infestations :**

Zona (survenant chez les patients ayant déjà été exposés).

#### **Troubles du système immunitaire :**

Réaction anaphylactique et déclenchement ou aggravation d'une maladie auto-immune (par exemple, la sclérose en plaques).

#### **Troubles du système nerveux :**

Démyélinisation (encéphalomyélite aiguë disséminée), syndrome de Guillain-Barré, myélite, myélite transverse, troubles sensoriels et trouble moteur (névralgie, névrite optique), méningisme, étourdissements, convulsions, encéphalite, anomalies sensorielles et troubles moteurs (paralysie faciale périphérique/parésie faciale, paralysie/parésie, névrite, dysesthésie, hypoesthésie, paresthésie), méningite aseptique.

#### **Troubles cardiaques :**

Tachycardie.

#### **Troubles de la vue :**

Troubles visuels, photophobie, douleur oculaire.

#### **Troubles de l'oreille et du labyrinthe :**

Acouphènes.

#### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

Dyspnée.

#### **Troubles généraux et réactions au site d'administration :**

Asthénie, frissons, trouble de la démarche, syndrome pseudogrippal, œdème, limitation des mouvements articulaires au site d'injection, douleur articulaire près du site d'injection, nodule au site d'injection, inflammation au site d'injection.



**Troubles musculosquelettiques, osseux et du tissu conjonctif :**

Douleur au cou, raideurs musculosquelettiques (dont une raideur au cou), douleurs des membres, dorsalgie, gonflement articulaire.

**Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :**

Urticaire, éruptions cutanées érythémateuses, éruptions cutanées maculopapulaires, prurit, érythème, hyperhidrose, dermatite.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES****Aperçu**

Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions avec d'autres vaccins ou produits médicinaux.

**Interactions avec d'autres médicaments**

L'administration d'autres vaccins en même temps que le vaccin FSME-IMMUN doit être effectuée conformément aux recommandations officielles. Si d'autres vaccins injectables doivent être donnés en même temps, l'administration doit se faire à des sites différents et de préférence sur des membres différents.

Une réponse immunitaire protectrice risque de ne pas avoir lieu chez les personnes suivant un traitement immunosuppresseur ou chez les personnes présentant des troubles immunitaires (consulter la section « Dose recommandée et adaptation posologique » pour connaître le calendrier de vaccination). Il n'existe aucune donnée clinique spécifique sur laquelle se fonder pour ce qui est des doses à recommander chez ces patients.

**Interactions avec les examens de laboratoire**

La présence préexistante d'anticorps due à une exposition naturelle ou à un vaccin antérieur contre d'autres flavivirus (p. ex., encéphalite japonaise, fièvre jaune, virus de la dengue) peut entraîner des résultats faussement positifs par réaction croisée.

**Interactions avec le mode de vie**

Il est peu probable que le vaccin FSME-IMMUN affecte la capacité d'une personne de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Il faut toutefois tenir compte de la possibilité de troubles de la vision ou d'étourdissements.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION****Considérations posologiques**

Le calendrier de la primovaccination est le même pour tous les adultes de 16 ans et plus et consiste en trois doses du vaccin FSME-IMMUN.

La première dose devrait être administrée à une date choisie et la deuxième dose administrée 1 à 3 mois plus tard. La troisième dose devrait être administrée 5 à 12 mois après la deuxième dose. Si une réponse immunitaire doit être obtenue rapidement, la deuxième dose peut être administrée deux semaines après la première dose.

### **Dose recommandée et adaptation posologique**

La posologie recommandée pour FSME-IMMUN (vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant) est résumée dans le tableau suivant :

#### **CALENDRIER DE VACCINATION**

<b>Primovaccination</b>	<b>Dose</b>	<b>Intervalle</b>
1 <sup>re</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	-
2 <sup>e</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	de 1 à 3 mois après la 1 <sup>re</sup> vaccination
3 <sup>e</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	de 5 à 12 mois après la 2 <sup>e</sup> vaccination
<b>Calendrier vaccinal rapide</b>	<b>Dose</b>	<b>Intervalle</b>
1 <sup>re</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	-
2 <sup>e</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	2 semaines après la 1 <sup>re</sup> vaccination
3 <sup>e</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	de 5 à 12 mois après la 2 <sup>e</sup> vaccination

Pour provoquer l'immunité avant le début de l'activité saisonnière des tiques, soit au printemps, les première et deuxième doses devraient être administrées de préférence au cours des mois d'hiver. Le calendrier de vaccination doit être complété (administration de la troisième dose) idéalement avant la fin de la saison des tiques en cours ou à tout le moins avant le début de la saison des tiques suivante.

### **Chez les personnes dont le système immunitaire est altéré (y compris les personnes recevant un traitement immunosuppresseur) et les personnes âgées (de plus de 60 ans) :**

Il n'existe aucune donnée clinique spécifique sur laquelle se fonder pour ce qui est des doses à recommander. Étant donné les circonstances, il est approprié de déterminer la concentration des anticorps quatre semaines après la deuxième dose et administrer une dose supplémentaire s'il n'y a aucun signe de séroconversion à ce moment. Autrement, la troisième dose doit être administrée selon le calendrier. Le besoin de doses de rappel subséquentes peut ensuite être évalué au moyen de tests sérologiques à intervalles de temps.

## **Doses de rappel**

### **Personnes âgées de 16 à 60 ans**

La première dose de rappel devrait être administrée 3 ans après la troisième dose.

Les doses de rappel séquentielles doivent être administrées suivant les recommandations officielles. L'intervalle officiellement recommandé entre les doses de rappel séquentielles est de 3 à 5 ans, chiffre qui varie en fonction des données épidémiologiques et de l'expérience locales.

### **Personnes âgées de plus de 60 ans**

En général, l'intervalle entre les doses de rappel pour les personnes âgées de plus de 60 ans ne devrait pas dépasser trois ans.

Avant de donner une vaccination de rappel, on peut aussi évaluer la concentration d'anticorps à l'aide du dosage immunoenzymatique, si possible (pour connaître la concentration d'anticorps minimale, voir la notice accompagnant le nécessaire de dosage). À partir des résultats du dosage, le médecin formulera des recommandations appropriées. Une épreuve de neutralisation aux fins de confirmation peut être effectuée pour éliminer tout risque de faux résultats positifs du dosage immunoenzymatique dus à des réactions croisées, comme dans le cas d'une exposition antérieure à d'autres Flaviviridae, par exemple ceux causant la fièvre jaune ou la dengue (y compris la vaccination contre ces virus).

Chez les individus immunodéprimés, il est recommandé de mesurer la concentration d'anticorps spécifiques 2 ans après la fin de la primovaccination. Si nécessaire, l'injection de rappel peut être donnée plus tôt.

### **Dose oubliée**

La prolongation de l'intervalle entre les trois doses de la primovaccination prévues peut ne pas protéger suffisamment les sujets contre l'infection durant cette période transitoire.

## **Administration**

Agitez bien avant l'administration pour mélanger complètement la suspension de vaccin.

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire, de préférence dans le bras (muscle deltoïde). FSME-IMMUN ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. L'administration par voie intravasculaire peut entraîner des réactions d'hypersensibilité graves.

Pour des instructions détaillées, consultez le feuillet d'information destiné aux patients.

## **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. En raison de la présentation du vaccin, un surdosage accidentel dû au volume est peu probable. Si les doses sont administrées à intervalles plus étroits ou bien en plus grand nombre que ce qui est recommandé, des effets indésirables peuvent se manifester.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Profil pharmacodynamique**

L'effet pharmacodynamique du produit réside en l'induction de concentrations d'anticorps anti-TBE suffisamment élevées pour protéger contre le virus TBE.

### **Populations et affections particulières**

#### **Pédiatrie :**

Ce produit est destiné aux personnes âgées de 16 ans et plus.

#### **Gériatrie :**

Chez les personnes de plus de 60 ans, l'intervalle entre les doses de rappel ne devrait pas excéder trois ans.

### **Durée d'action**

Les taux de séropositivité déterminée par le test ELISA et l'épreuve de neutralisation trois ans après la troisième dose ont été de 86,7 % et de 94,2 %, respectivement, ce qui semble suffisant pour que la première dose de rappel soit administrée trois ans après la fin de la primovaccination (première série de vaccins). D'autres études évaluant le moment optimal pour administrer les doses de rappel sont en cours.

Le taux de protection du vaccin TBE de génération précédente a été calculé selon les données d'une surveillance continue effectuée chez la population totale de l'Autriche depuis 1984 : il atteint plus de 90 % après la deuxième vaccination et plus de 97 % après la primovaccination (série de 3 doses).

Selon les données de surveillance recueillies dans le cadre du suivi de la même population totale de l'Autriche, effectué entre les années 2000 et 2006, le taux de protection a atteint 99 % et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes d'âge (personnes vaccinées régulièrement). Le taux de protection observé au cours de la première saison des tiques après deux vaccinations a été au moins aussi élevé qu'avec la primovaccination entière (trois vaccinations). Cependant, il a été significativement inférieur chez les personnes connues pour avoir été vaccinées de façon irrégulière.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

FSME-IMMUN doit être conservé à une température située entre 2 °C et 8 °C. FSME-IMMUN ne doit pas être administré après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Évitez de congeler le vaccin ou de l'entreposer à des températures plus élevées, pour ne pas en altérer l'efficacité ni la tolérabilité. S'il a été congelé, ne serait-ce que pour une brève période, ne pas l'utiliser. Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

## **PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Il faut ramener le vaccin à température ambiante avant de l'administrer. Agitez bien avant l'administration pour mélanger complètement la suspension de vaccin. Après l'avoir agité, le vaccin FSME-IMMUN se présente comme une suspension homogène de couleur blanc cassé et opalescente. Le vaccin doit être inspecté visuellement pour déceler la présence de particules étrangères et toute variation quant à son apparence physique avant l'administration. En présence de l'un ou l'autre des événements, jetez le vaccin.

Tout produit inutilisé ou déchet devra être mis au rebut conformément à la réglementation locale en vigueur.

Enlevez la gaine comme suit :

1. Tenez la seringue au bas de la gaine fixée au récipient en verre.
2. Avec l'autre main, tenir le haut de la gaine entre le pouce et l'index et tourner pour briser le sceau (inviolable).
3. Enlever la section de la gaine détachée avec un mouvement vertical.

Après avoir enlevé la gaine, vous devez administrer le vaccin FSME-IMMUN immédiatement.

Pour éviter la perte de stérilité et/ou l'encrassement de l'aiguille, celle-ci ne doit pas être laissée sans protection pendant de longues périodes. La gaine ne doit donc être retirée qu'après brassage et immédiatement avant l'usage.

L'administration du vaccin doit être documentée par le médecin et le numéro du lot doit être inscrit. Une étiquette détachable renfermant de l'information est attachée à chaque seringue pré-remplie.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le vaccin FSME-IMMUN est offert sous forme de seringue en verre (de type I) préremplie jetable contenant une dose unique de 0,5 mL et munie d'un bouchon-piston (caoutchouc de chlorobutyl isoprène) et d'une aiguille en vue de l'injection intramusculaire. Le contenant de ce produit médicinal renferme du latex de caoutchouc.

Le vaccin FSME-IMMUN est offert en boîtes de 1 ou 10 vaccins.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant
Nom chimique :	Vaccin anti-encéphalite à tiques inactivé
Formule et masse moléculaires :	sans objet
Formule développée :	sans objet
Propriétés physicochimiques :	sans objet

#### Caractéristiques du produit

Le vaccin FSME-IMMUN se compose d'une solution tampon contenant le virus de l'encéphalite à tiques (souche Neudoerfl), cultivé sur des cellules d'embryon de poulet, inactivé au formaldéhyde et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium. Cette suspension pour injection se présente dans une seringue préremplie.

#### Composition :

Chaque dose (0,5 mL) de suspension pour injection contient :

<b>Substance active :</b> Virus de l'encéphalite à tiques (souche Neudoerfl)	2,4 microgrammes
<b>Adjuvant :</b> Hydroxyde d'aluminium hydraté	0,35 milligramme
<b>Stabilisant :</b> Albumine humaine	0,5 milligramme
Solution tampon composée : Chlorure de sodium Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté Dihydrogénophosphate de potassium	3,45 mg 0,22 mg 0,045 mg
<b>Eau pour injection :</b>	0,5 mL

Les résidus provenant du processus de fabrication comprennent saccharose, formaldéhyde, sulfate de protamine, néomycine et gentamicine.

#### Inactivation virale

Le vaccin FSME-IMMUN est inactivé au formaldéhyde.

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et méthodologie

**Tableau 2 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques**

N° de l'étude	Titre de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge (fourchette)	Sexe
201	Étude de détermination de la dose, à double insu et à répartition au hasard visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de deux vaccinations par FSME-IMMUN chez des volontaires en santé âgés de 16 à 65 ans	0,6 µg, 1,2 µg et 2,4 µg, par voie intramusculaire; deux vaccinations à environ un mois d'intervalle; durée approximative de 13 semaines	411	16-65 ans	Hommes et femmes
202	Étude ouverte de suivi (phase II) visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'une troisième vaccination par FSME-IMMUN en présence de trois concentrations différentes d'antigènes chez des volontaires en santé âgés de 16 à 65 ans	0,6 µg, 1,2 µg et 2,4 µg, par voie intramusculaire; troisième vaccination environ 6 mois après la première vaccination (étude 201); durée approximative de 12 semaines	373	16-65 ans	Hommes et femmes
208	Étude multicentrique, à simple insu et à répartition aléatoire comparant les vaccins FSME-IMMUN et ENCEPUR : innocuité et tolérabilité de deux vaccinations chez des volontaires en santé âgés de 16 à 65 ans	2,4 µg, par voie intramusculaire; première et deuxième vaccinations à environ un mois d'intervalle; durée approximative de 13 semaines	3 999	16-65 ans	Hommes et femmes
213	Étude de suivi (phase III) ouverte et multicentrique visant à évaluer l'innocuité de la troisième vaccination par FSME-IMMUN chez des volontaires en santé âgés de 16 à 66 ans	2,4 µg, par voie intramusculaire; troisième vaccination environ 6 mois après la première vaccination (étude 208); durée approximative de 16 semaines	3 754	16-66 ans	Hommes et femmes
223	Étude de suivi ouverte visant à évaluer la persistance sérologique des anticorps du virus TBE et la réponse aux doses de rappel du vaccin FSME-IMMUN chez des volontaires en santé âgés de 18 à 67 ans	2,4 µg, par voie intramusculaire; suivis de 2 et 3 ans après l'administration de la troisième vaccination (étude 213); durée approximative de 13 mois	347	18-67 ans	Hommes et femmes
225	Étude clinique de phase IV ouverte visant à évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du calendrier vaccinal rapide par FSME-IMMUN chez des adultes en santé âgés de 16 à 65 ans	2,4 µg, par voie intramusculaire; première et deuxième vaccinations à intervalle de 12 ± 2 jours; durée approximative de 7 semaines	62	16-65 ans	Hommes et femmes
690501	Étude clinique de suivi (phase IV) ouverte visant à évaluer l'immunogénicité et l'innocuité de la troisième vaccination par FSME-IMMUN chez des sujets préalablement vaccinés selon le calendrier vaccinal rapide	2,4 µg, par voie intramusculaire; troisième vaccination environ 12 mois après la deuxième vaccination (étude 225); durée approximative de 4 semaines	44	16-65 ans	Hommes et femmes

690601	Étude clinique de phase 3 B ouverte visant à évaluer l'immunogénicité et l'innocuité de la première et deuxième vaccinations par FSME-IMMUN administrées selon le calendrier vaccinal rapide chez des adultes en santé âgés de 16 ans et plus	2,4 µg, par voie intramusculaire; première et deuxième vaccinations à intervalle de 12 ± 2 jours; troisième vaccination environ 6 mois après la première vaccination; durée approximative de 8 mois	348	16 – ≥ 50 ans	Hommes et femmes
--------	---	---	-----	---------------	------------------

## Résultats de l'étude

**Tableau 3 : Résultats des études sur le vaccin FSME-IMMUN**

Dans les études cliniques sur le vaccin FSME-IMMUN :

- La séropositivité était définie comme étant l'obtention d'une valeur supérieure à 126 VIE U/mL au test ELISA ou de titres supérieurs à 10 à l'épreuve de neutralisation.
- La séroconversion était définie comme étant l'obtention d'une valeur inférieure à 63 VIE U/mL au test ELISA avant le début de l'étude et supérieure à 126 VIE U/mL après la deuxième/troisième vaccinations et/ou une épreuve de neutralisation négative (titres inférieurs à 1:10 au début de l'étude et égaux ou supérieurs à 1:10 après la deuxième/troisième vaccinations). La séroconversion chez les sujets présentant des valeurs initiales au test ELISA comprises entre 63 et 126 VIE U/mL était définie comme étant une augmentation par un facteur de 2 des titres d'anticorps comparativement aux valeurs initiales après la deuxième/troisième vaccinations.

### 1. Résultats avec le vaccin FSME-IMMUN : Primovaccination

Principaux critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique du médicament aux doses spécifiées				
<b>Étude 201</b> Taux de fièvre dans les 4 jours suivant la première vaccination  Taux de séroconversion dans les 21 jours suivant la deuxième vaccination tel que déterminé par le test ELISA et/ou l'épreuve de neutralisation	<b>Dose</b>	<b>Probabilité de fièvre (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>		
	0,6 µg	0,0 %	0,0 %; 2,7 %		
	1,2 µg	2,3 %	0,5 %; 6,4 %		
	2,4 µg	0,0 %	0,0 %; 2,8 %		
	<b>Dose</b>	<b>Taux de séroconversion (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>		
	0,6 µg	85,8 %	78,8 %; 91,2 %		
	1,2 µg	96,9 %	92,4 %; 99,2 %		
	2,4 µg	97,0 %	92,4 %; 99,2 %		
	<b>Étude 202</b> EI locaux et systémiques dans les quatre jours suivant la troisième vaccination  Taux de séroconversion dans les 21 jours suivant la troisième vaccination, tel que déterminé par le test ELISA et/ou l'épreuve de neutralisation	<b>Dose</b>	<b>Réactions locales (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>	
		0,6 µg	32,5 %	24,5 %; 41,5 %	
1,2 µg		25,8 %	18,5 %; 34,3 %		
2,4 µg		36,4 %	27,8 %; 45,8 %		
<b>Dose</b>		<b>Réactions systémiques (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>		
0,6 µg		11,1 %	6,2 %; 17,9 %		
1,2 µg		10,9 %	6,1 %; 17,7 %		
2,4 µg		10,2 %	5,4 %; 17,1 %		
<b>Dose</b>		<b>Taux de séroconversion (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>		
0,6 µg		96,0 %	91,0 %; 98,7 %		
1,2 µg	99,2 %	95,7 %; 100,0 %			
2,4 µg	100,0 %	96,9 %; 100,0 %			
<b>Étude 208</b> Taux de fièvre dans les 4 jours suivant la première		<b>Légère</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Grave</b>	
	<b>Fièvre (%)</b>				



vaccination  Réactions locales et systémiques (excluant la fièvre) dans les 21 jours suivant la première et deuxième vaccinations	Après la 1 <sup>re</sup> vaccination	0,8 %	0,0 %	0,0 %	
	<b>Réactions locales (%)</b>				
	Après la 1 <sup>re</sup> vaccination	32,5 %	2,9 %	0,1 %	
	Après la 2 <sup>e</sup> vaccination	28,3 %	3,2 %	0,2 %	
	<b>Réactions systémiques (%)</b>				
	Après la 1 <sup>re</sup> vaccination	11,7 %	1,9 %	0,0 %	
	Après la 2 <sup>e</sup> vaccination	7,7 %	1,4 %	0,1 %	
<b>Étude 213</b>  Réactions locales et systémiques dans les quatre jours suivant la troisième vaccination  Réponse des anticorps anti-TBE dans les 35 jours suivant la troisième vaccination, tel que déterminé par le test ELISA et l'épreuve de neutralisation		<b>%</b>	<b>IC de 95 %</b>		
	<b>Réactions locales</b>	29,7 %	28,0 % ; 31,5 %		
	<b>Réactions systémiques</b>	10,4 %	9,3 % ; 11,6 %		
<b>Étude 223</b> Taux de séropositivité mesurée par le test ELISA et l'épreuve de neutralisation deux ans et trois ans après la troisième vaccination de l'étude 213 et dans les 35 jours suivant la dose de rappel administré au cours de cette étude.	<b>Taux de séro-conversion</b>	<b>ELISA (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>	<b>Épreuve de neutral. (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>
	FSME-IMMUN <sup>2</sup>	98,8 %	97,2 % ; 99,6 %	98,8 %	97,2 % ; 99,6 %
	Encepur/FSME-IMMUN <sup>3</sup>	98,6 %	95,2 % ; 99,8 %	98,6 %	95,2 % ; 99,8 %
<b>Étude 223</b> Taux de séropositivité mesurée par le test ELISA et l'épreuve de neutralisation deux ans et trois ans après la troisième vaccination de l'étude 213 et dans les 35 jours suivant la dose de rappel administré au cours de cette étude.	<b>Taux de séropositivité</b>	<b>ELISA (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>	<b>Épreuve de neutral. (%)</b>	<b>IC de 95 %</b>
	2 ans après la 3 <sup>e</sup> vaccination	84,1 %	79,0 % ; 88,4 %	96,0 %	92,8 % ; 98,1 %
	3 ans après la 3 <sup>e</sup> vaccination	86,7 %	81,7 % ; 90,7 %	94,2 %	90,4 % ; 96,8 %
	Après la vaccination de rappel	100,0 %	98,5 % ; 100,0 %	100 %	98,5 % ; 100,0 %

## 2. Résultats avec le vaccin FSME-IMMUN : Calendrier vaccinal rapide

<b>Étude 225</b> Taux de séropositivité après la deuxième vaccination tel que déterminé par le test ELISA et l'épreuve de neutralisation	<b>Taux de séropositivité</b>	<b>ELISA (%)</b>	<b>Épreuve de neutral. (%)</b>
	Jour 7 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	28,6 %	96,4 %
	Jour 14 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	92,9 %	98,2 %
	Jour 21 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	96,4 %	100,0 %
<b>Étude 690501</b> Taux de séropositivité après la troisième vaccination, tel que déterminé par le test ELISA et l'épreuve de neutralisation	<b>Taux de séropositivité</b>	<b>ELISA (%)</b>	<b>Épreuve de neutral. (%)</b>
	Jours 7, 14 et 21 après la 3 <sup>e</sup> vaccination	100 %	100 %

<sup>2</sup> Vaccination dans l'étude 208. Tous les sujets ont reçu FSME-IMMUN pour troisième vaccination dans l'étude 213.

<sup>3</sup> Vaccination dans l'étude 208. Tous les sujets ont reçu FSME-IMMUN pour troisième vaccination dans l'étude 213.

<b>Étude 690601 :</b> Taux de séropositivité après la deuxième et troisième vaccinations, tel que déterminé par le test ELISA et l'épreuve de neutralisation	<u>Groupe A : 16-49 ans</u>		
	<b>Taux de séropositivité</b>	<b>ELISA (%)</b>	<b>Épreuve de neutral. (%)</b>
	Jour 7 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	7,8 %	76,5 %
	Jour 14 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	73,9 %	94,8 %
	Jour 21 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	84,3 %	96,7 %
	Jour 7 après la 3 <sup>e</sup> vaccination	87,6 %	97,2 %
	Jour 21 après la 3 <sup>e</sup> vaccination	99,3 %	100,0 %
	<u>Groupe B : ≥ 50 ans</u>		
	<b>Taux de séropositivité</b>	<b>ELISA (%)</b>	<b>Épreuve de neutral. (%)</b>
	Jour 7 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	5,7 %	48,4 %
	Jour 14 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	48,4 %	80,9 %
	Jour 21 après la 2 <sup>e</sup> vaccination	69,6 %	88,0 %
	<b>Taux de séropositivité</b>	<b>ELISA (%)</b>	<b>Épreuve de neutral. (%)</b>
	Jour 7 après la 3 <sup>e</sup> vaccination	65,4 %	84,3 %
Jour 21 après la 3 <sup>e</sup> vaccination	96,1 %	98,7 %	

ELISA = Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (dosage immunoenzymatique)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Autres études

Vaccin FSME-IMMUN avec albumine sérique humaine et thiomersal

### Pharmacodynamique

Les recherches pharmacodynamiques ont été menées principalement sur des souris. En effet, puisque le virus TBE cause la même maladie chez les souris de laboratoire que chez les humains, la souris constitue un modèle animal valide et approprié pour démontrer l'efficacité du vaccin susmentionné.

### Efficacité

Les changements, tant dans la fabrication du principe actif que dans la composition pharmaceutique, ont été évalués en matière d'efficacité à l'aide du modèle murin. Les tests ont été effectués à la libération de chaque lot de vaccins. Aux tests d'efficacité, des critères de validité rigoureux, fondés sur l'efficacité du vaccin FSME-IMMUN existant, ont été remplis.

### Immunité humorale

En plus des recherches sur l'efficacité et la stabilité décrites ci-dessus, la réponse immunitaire humorale de souris ayant reçu 0,2 mL de vaccin non dilué a été évaluée à l'aide de 3 différentes

méthodes (épreuve de l'inhibition de l'hémagglutination, épreuve de neutralisation et méthode ELISA de dosage des anticorps anti-TBE).

Avec chacune des 3 méthodes employées, l'immunogénicité du vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) au stade expérimental s'est révélée excellente, une séroconversion marquée survenant chez chacun des animaux d'expérience. Le titre d'anticorps obtenu après une seule vaccination était élevé, en fait beaucoup plus élevé que le titre d'anticorps protecteur (calculé à partir du test d'efficacité sur des souris). De plus, la puissance de la vaccination de rappel était bonne : après l'injection de rappel, les taux d'anticorps étaient significativement plus élevés qu'après une seule vaccination.

#### Stabilité d'un vaccin avec adjuvant comparativement au vaccin sans adjuvant

Afin d'évaluer l'effet stabilisateur de l'hydroxyde d'aluminium, les résultats des tests d'efficacité effectués sur 3 lots de vaccins après entreposage de 1 an ont été comparés aux valeurs obtenues avec des échantillons de dépôt de lots de vaccins sans adjuvant (lots ordinaires avec albumine sérique humaine). Les 3 lots entreposés du vaccin FSME-IMMUN, avec albumine sérique humaine, thiomersal et adjuvant, au stade expérimental, ont été associés à des valeurs d'efficacité plus élevées que les préparations non adsorbées. On peut conclure que l'efficacité des vaccins adsorbés FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) au stade expérimental, à la fin de leur durée de conservation, était significativement plus élevée que celle des préparations non adsorbées.

#### Anaphylaxie

Pour s'assurer que le vaccin anti-TBE au stade expérimental FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) ne contenait pas d'autres substances anaphylactogènes résultant de la culture sur cellules d'embryons de poulet, on l'a soumis à une épreuve évaluant ses effets anaphylactiques sur des cobayes. Dans cette épreuve, les animaux ont été vaccinés au moyen d'un lysat de virus cultivés sur des cellules d'embryons de poulet, puis en ont reçu une injection de rappel, pour subir ensuite un test de provocation constitué de 4 doses humaines par voie intraveineuse de vaccin anti-TBE (lot ordinaire sans adjuvant stabilisé par de l'albumine sérique humaine).

Les cobayes n'ont présenté aucune réaction anaphylactique, ni immédiatement après les injections intraveineuses de provocation ni durant la période d'observation (d'une durée de 1 semaine) à la suite du test de provocation. Aucune altération d'organes n'a été signalée. Un contrôle positif a montré que le lysat de virus cultivés sur des cellules d'embryons de poulet pouvait induire l'anaphylaxie.

#### Pharmacocinétique

Comme décrit dans « Essais pharmacologiques et toxicologiques des vaccins » (CPMP/SWP/465/95), lignes directrices pertinentes du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), il n'est pas nécessaire normalement d'effectuer des études pharmacocinétiques (p. ex., de déterminer les concentrations sériques d'antigènes). Cependant, ce document affirme que des études de dépôts locaux pourraient évaluer la rétention du vaccin au site d'injection et sa diffusion ultérieure et que des études histopathologiques des ganglions lymphatiques de drainage (près du site d'injection) peuvent illustrer les caractéristiques du dépôt de vaccin (voir Innocuité).

#### Corrélation entre le titre d'anticorps et la protection après le test de provocation

Le modèle murin a aussi été utilisé pour corréler le titre d'anticorps et la protection après le test de provocation. Au cours de cette étude, les animaux ont été vaccinés par voie sous-cutanée avec différentes dilutions du vaccin (en commençant par 1 : 9); ce test a été effectué de la même manière que le test d'efficacité chez des souris.

Après 2 vaccinations sous-cutanées, une réponse immunitaire était décelable chez toutes les souris par épreuve de neutralisation et méthode ELISA (Holzmann *et al.*, 1996).

Une corrélation a été établie entre le titre d'anticorps et la dose de vaccin administrée, des titres plus élevés étant généralement mesurés chez les souris femelles. Chez les femelles, la dose protectrice nécessaire pour immuniser 50 % des souris vaccinées (PD<sub>50</sub>), calculée à partir du taux de survie, ne différait pas significativement de la PD<sub>50</sub> calculée à partir du taux de séroconversion. Chez les mâles, cependant, des différences significatives ont été notées et attribuées au stress vécu dans les groupes de souris mâles. Un phénomène similaire a été observé lors des tests d'efficacité, où les femelles avaient généralement réagi de façon plus homogène. Bref, les résultats obtenus témoignent d'une bonne corrélation entre la dose de vaccin et le titre d'anticorps chez les souris femelles. La PD<sub>50</sub> calculée à partir du taux de séroconversion ne différait pas de la PD<sub>50</sub> calculée à partir du taux de survie. Les souris mâles présentaient généralement des titres d'anticorps plus faibles après la vaccination. Par contre, si la majorité des souris mâles n'ont pas développé des titres d'anticorps considérés comme protecteurs, le taux de survie après le test de provocation était semblable à celui des femelles.

#### Innocuité

Lorsque la fabrication du principe actif a été modifiée, une étude d'innocuité préclinique a été menée sur des cobayes. Cette étude a porté sur le vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) avant le début des essais cliniques.

L'objectif de l'étude d'innocuité préclinique était d'évaluer, d'une part, si l'injection d'une double dose humaine induit des changements au site d'injection et, d'autre part, quels sont les effets du vaccin sur les organes étudiés (foie, rein, poumon, encéphale, cœur, rate et ganglions lymphatiques près du site d'injection).

Chez les animaux traités, de l'inflammation au point d'injection a été observée jusqu'à 8 semaines après l'injection. Elle a cependant complètement disparu par la suite. L'étude démontre qu'aucune altération induite par le vaccin ne s'est produite dans les ganglions lymphatiques, même si la dose de 1 mL de vaccin avec adjuvant administrée à un animal par voie sous-cutanée en un seul site est une forte dose, correspondant en fait à 2 fois la dose administrée aux humains par voie intramusculaire.

Les données de cette étude prouvent clairement que le vaccin anti-TBE au stade expérimental FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) ne contient pas de produits de dégradation toxique qui auraient provoqué des symptômes de stress chez les animaux (leur poids était normal) ou mené à une altération des organes ayant fait l'objet d'un examen histologique. Aucun changement histopathologique n'a été observé non plus dans les ganglions lymphatiques de drainage.

Vaccin FSME-IMMUN avec albumine sérique humaine et sans thiomersal

La longue histoire et l'usage répandu du vaccin FSME-IMMUN, conjugués au fait que son innocuité et son efficacité ont été bien établies au cours des nombreuses années d'utilisation sur le terrain, expliquent qu'aucune autre étude toxicologique préclinique de ce vaccin n'ait été effectuée après le retrait du thiomersal de la préparation (Kunz *et al.*, 1976).

Le vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et sans thiomersal) n'a pas fait l'objet de nouveaux tests de toxicité à dose unique, puisqu'il n'a pas été possible de fixer des concentrations plus élevées du principe actif (antigène viral) à l'hydroxyde d'aluminium en présence d'albumine sérique humaine. Cette décision a aussi été prise en tenant compte des conditions de protection des animaux et de la loi autrichienne, qui interdit l'expérimentation animale lorsqu'on ne prévoit pas de nouveaux résultats.

De plus, notons qu'une étude clinique menée auprès de 1 191 adultes a montré que le vaccin FSME-IMMUN sans thiomersal était équivalent au vaccin FSME-IMMUN avec thiomersal en matière d'innocuité et d'immunogénicité (voir Essais cliniques; Barrett *et al.*, 2003).

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité d'une dose unique**

Puisque aucune des études de toxicité portant sur le vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) n'a prouvé que ce vaccin avait des effets nuisibles sur les animaux d'expérience et puisque, en présence d'albumine sérique humaine, il n'a pas été possible de fixer des concentrations plus élevées du principe actif (antigène viral) à l'hydroxyde d'aluminium, aucun nouveau test de toxicité à dose unique n'a été effectué pour le vaccin FSME-IMMUN (avec

albumine sérique humaine sans thiomersal). Cette décision a aussi été prise en tenant compte des conditions de protection des animaux.

De plus, n'hésitons pas à répéter que, dans les études d'innocuité décrites plus haut, aucun événement nuisible n'a été observé.

### **Tolérance locale à la suite d'une administration sous-cutanée**

Comme expliqué précédemment, la tolérance locale au vaccin FSME-IMMUN s'est révélée satisfaisante. Ce résultat a été corroboré pour le vaccin au stade expérimental dans une étude sur des cobayes, où l'injection était fréquemment suivie d'une formation de granulome, mais qui n'a révélé aucune différence significative entre les animaux recevant une dose humaine du vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) au stade expérimental par voie sous-cutanée et le groupe témoin qui recevait une solution tampon avec adjuvant par voie sous-cutanée.

### **Tolérance locale à la suite d'une administration intradermique**

En plus de l'étude susmentionnée sur la tolérance locale à la suite d'une injection sous-cutanée du vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) au stade expérimental, une deuxième étude sur la tolérance locale, à la suite cette fois d'une injection intradermique du vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) au stade expérimental, a été effectuée sur des cobayes. Les doses suivantes ont été injectées dans le dos rasé de cobayes : 100 : 1 de vaccin non dilué et aussi 100 : 1 de vaccin dilué (1 : 3 et 1 : 10).

L'injection intradermique du vaccin FSME-IMMUN (avec albumine sérique humaine et thiomersal) à des cobayes a causé une réaction cutanée aiguë sans danger et de courte durée (p. ex., légère rougeur, œdème, augmentation de l'apport sanguin) comme l'injection de la solution tampon avec adjuvant. Aucune réaction cutanée grave, telle qu'un apport sanguin insuffisant ou une nécrose, n'a été observée chez ces animaux.

Outre les études décrites ci-dessus, une recherche des pyrogènes est effectuée à différentes étapes de la fabrication dans le cadre du contrôle de la qualité. De plus, le contrôle de stérilité de la production est opéré à chaque étape de la fabrication, et la pureté du principe actif est démontrée à l'aide de la centrifugation en gradient de densité.

## RÉFÉRENCES

1. Barrett N, Schober-Bendixen S, Ehrlich H. History of TBE vaccines. *Vaccine* 2003; 21: S1/41-S1/49.
2. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1<sup>er</sup> décembre 2006;55(n° RR-15):31.
3. Doser AK, Hartmann K, Fleisch F, Kuhn M. Suspected neurological side-effects of tick-borne meningoencephalitis vaccination: experiences of the Swiss Adverse Drug Reaction Reporting Center. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002 Jan 30;9 (5):159-62
4. Ehrlich J, et al, Randomized, phase II dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine: evaluation of safety and immunogenicity. *Vaccine* 22 (2003) 217-223
5. Goerre S, Kesselring J, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart WH. Neurological side effects following vaccination of early-summer meningoencephalitis. Case report and experiences of the Swiss Center for ADverse Drug Effects. *Schweiz Med Wochenschr* 1993 Apr 10; 123(14):654-7.
6. Haglund M, Guenther G. Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003; 21: S1/11-S1/18.
7. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstein B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*. mai 2005;23(25):3232-5.
8. Holzmann, H, Kundi, M, Stiasny, K, Clement, J, McKenna, P, Kunz, C, and Heinz, FX. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J. Med. Virol.* 1996; 48:102-107.
9. Holzmann, H, Vorobyova, MS, Ladyzhenskaya, IP, Ferenczi, E, Kundi, M, Kunz, C, and Heinz, FX. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine* 1992; 10:345-349.
10. Heinz FX. Molecular aspects of TBE virus research. *Vaccine*. 2003 Apr 1;21 Suppl 1: 3-10.
11. Kaiser, R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98. A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122:2067-2078.

12. Kunz, C, Heinz, FX and Hoffman, H. Immunogenicity and reactogenicity of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis. *J. Med. Virol.* 1980; 6:103-109.
13. Kunz, C, Hoffman, H and Sary, A. Field studies with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine. *Zentralb. Bacteriol. Hyg. J. Abt. Orig. A* 1976; 243:141-144. [German]
14. Kunz, C. Tick-borne encephalitis in Europe. *Acta Leidensia* 1992; 60:1-14.
15. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine.* 2003 Apr 1;21 Suppl 1:50-5
16. Kunz C. Vaccination against TBE in Austria: the success story continues. *Int J Med Microbiol.* 2002 Jun; 291 Suppl 33:56-7.
17. Loew-Baselli A. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: Results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine.* 2006 April 3, 24 (2006) 5256-5263
18. Mandl CW, Heinz FX, Kunz C. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses. *Virology* 1988;166(1):197-205.
19. McGinley-Smith DE, Tsao SS. Dermatoses from ticks. *J Am Acad Dermatol.* septembre 2003;49(3):363-92.
20. Monath TP, Heinz FX. Flaviviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howly PM, editors. *Fields Virology* (3rd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996: 961-1034.
21. Noone P. Use of antibiotics. Aminoglycosides. *Br Med J.* 19 août 1978; 2(6136):549-52.
22. Schorr WF, Ridgway HB. Tobramycin-neomycin cross-sensitivity. *Contact Dermatitis.* juin 1977;3(3):133-7.
23. Suess, J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003; 21: S1/19-S1/35.
24. Study 201, Final Clinical Study Report: March 4, 2002, Double-Blind, Randomized, Dose-finding Study to Investigate the Safety and Immunogenicity of Two Vaccinations with FSME-IMMUN “NEW” in Healthy Volunteers aged 16 to 65 Years.
25. Study 202, Final Clinical Study Report: November 15, 2002, Open Follow-up Phase II Study to Investigate the Safety and Immunogenicity of a third Vaccination with three An-



tigen Concentrations of FSME-IMMUN “NEW” in Healthy Volunteers ages 16 to 65 Years.

26. Study 208, Final Clinical Study Report: May 15, 2002, Single-Blind, Randomized, Multicenter Comparison of FSME-IMMUN “New” and Encepur: Safety and Tolerability of two Vaccinations in Healthy Volunteers aged 16 to 65 years.
27. Study 213, Final Clinical Study Report: June 28, 2004, Open-Label, Multicenter, Follow-up, Phase III Study to Investigate the Safety of the third Vaccination of FSME-IMMUN “New” in Volunteers aged 16 to 66 years.
28. Study 223, Final Clinical Study Report: February 17, 2006, Open-Label Follow-Up Study to Investigate the Seropersistence of TBE Antibodies and the Booster Response to FSME-IMMUN 0.5 ml in Adults aged 18 -67 Years.
29. Study 225, Final Clinical Study Report: November 15, 2004, Open Phase IV Clinical Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of a Rapid Immunization Schedule with FSME-IMMUN 0.5 ml in Healthy Adults aged 16- 65 Years.
30. Study 690501, Final Clinical Study Report: May 2, 2006, Open Label, Follow-Up, Phase IV Clinical Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of a Third Vaccination with FSME-IMMUN 0.5 ml in Subjects Previously Vaccinated Using a Rapid Immunization Schedule.
31. Study 690601, Final Clinical Study Report: April 24, 2008, Open Label Phase 3B Clinical Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of FSME-IMMUN 0.5 ml with the First and Second Vaccination Being Administered According to a Rapid Immunization Schedule in Healthy Adults Aged 16 Years or Older.
32. Westway EG, Brinton Ma, Gaidamovitch SY, et al. Flaviviridae. *Intervirology* 1985;24:183-92.

### **PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOUMMATEURS FSME-IMMUN**

Vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant

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

#### **AU SUJET DE CE VACCIN**

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

FSME-IMMUN est un vaccin utilisé pour prévenir la maladie causée par le virus de l'encéphalite à tiques (TBE). Il doit être administré aux personnes âgées d'au moins 16 ans.

Le virus de l'encéphalite à tiques peut entraîner de graves infections du cerveau et de la moelle épinière et de leurs enveloppes. Ces infections débutent habituellement par des maux de tête et une température élevée. Chez certaines personnes et dans les cas les plus lourds, elles peuvent évoluer et entraîner une perte de conscience, le coma et le décès.

Le virus peut être transporté par les tiques et être transmis aux humains par leurs morsures. La probabilité d'être mordu par une tique transportant le virus est élevée dans certaines régions de l'Europe centrale et du Nord. Les personnes qui vivent ou prennent des vacances dans ces régions de l'Europe courent le plus de risques. Les tiques ne sont pas toujours visibles sur la peau et les morsures peuvent passer inaperçues.

- Comme pour tout vaccin, FSME-IMMUN peut ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes vaccinées.
- De plus, la protection ne dure pas toute la vie.
- Une dose unique du vaccin ne vous protégera probablement pas contre les infections. Trois doses sont requises (veuillez consulter le calendrier de vaccination pour plus d'information).

Les effets de ce vaccin :

Le vaccin FSME-IMMUN protège contre l'encéphalite à tiques et doit être administré avant le début de la saison d'activité des tiques. Cette saison commence au printemps; c'est pourquoi il est préférable d'entreprendre votre série de vaccinations dans les mois d'hiver.

Le vaccin agit en stimulant l'organisme à produire ses propres anticorps qui protègent contre la maladie.

À noter : Une morsure de tique peut aussi provoquer une infection par des bactéries *Borrelia*. Les symptômes de telles infections peuvent ressembler à ceux de l'encéphalite à tiques. Les vaccins anti-encéphalite à tiques comme FSME-IMMUN ne protègent pas contre les infections à *Borrelia*.

Comme pour tous les vaccins, le vaccin FSME-IMMUN ne peut garantir une protection complète chez tous les patients qui l'ont reçu contre l'infection qu'il est sensé prévenir.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit :

N'utilisez pas le vaccin FSME-IMMUN si :

- vous avez eu une réaction allergique à une dose du vaccin administrée antérieurement ou à l'un de ses ingrédients. Par exemple, vous avez présenté une éruption cutanée, une enflure du visage ou de la gorge, des difficultés à respirer, une décoloration bleue de la langue ou des lèvres, une baisse de la tension artérielle et une perte de conscience;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à la néomycine ou à la gentamicine, ou bien au formaldéhyde ou au sulfate de protamine (produit utilisé dans le processus de fabrication);
- vous avez déjà eu des allergies croisées à des aminosides;
- vous avez déjà eu une réaction allergique grave après avoir mangé des œufs ou du poulet;
- vous avez une allergie connue au latex de caoutchouc;
- vous avez une infection accompagnée de fièvre (température élevée); il est possible que vous deviez attendre avant de recevoir le vaccin FSME-IMMUN. Votre médecin pourrait vous demander d'attendre quelque peu avant de recevoir l'injection, le temps de vous sentir mieux.

### L'ingrédient médicinal :

Vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant

### Principaux ingrédients non médicinaux :

Albumine humaine (0,1 %), suspension d'hydroxyde d'aluminium (2 %), chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour injection.

Des résidus de saccharose, de formaldéhyde, de sulfate de protamine, de gentamicine et de néomycine peuvent être présents.

*Pour une liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la Partie 1 de la monographie.*

### Les formes pharmaceutiques :

Chaque dose contient 2,4 microgrammes (valeur cible) de virus de l'encéphalite à tiques inactivé.

Le vaccin, destiné à des sujets d'au moins 16 ans, se présente dans une seringue en verre monodose (0,5 mL) préremplie.

### **Importantes mises en garde et précautions d'emploi**

#### **Consultez votre médecin avant de recevoir le vaccin si :**

- vous êtes allergique (hypersensibilité) à la substance active, à l'un des autres ingrédients ou à la néomycine, à la gentamicine, au formaldéhyde ou au sulfate de protamine (produit utilisé dans le processus de fabrication);
- vous avez déjà eu une réaction allergique grave après avoir mangé des œufs ou du poulet;
- vous avez une allergie connue au latex de caoutchouc;
- vous avez une maladie auto-immune (comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques);
- votre système immunitaire est faible (vous avez du mal à combattre les infections);
- vous ne produisez pas suffisamment d'anticorps;
- vous prenez des médicaments anticancéreux;
- vous prenez des médicaments appelés des corticostéroïdes (pour réduire l'inflammation);
- vous avez une maladie touchant le cerveau (telle que les troubles de démyélinisation ou une épilepsie mal maîtrisée).

La vaccination devrait être retardée chez les patients qui présentent des troubles cliniques graves (accompagnés ou non de fièvre) qui pourraient être aggravés par la survenue de réactions indésirables liées au vaccin ou qui pourraient fausser l'interprétation de réactions indésirables possiblement liées au vaccin.

### **INTERACTIONS AVEC CE VACCIN**

Les médicaments qui peuvent interagir avec le vaccin FSME-IMMUN comprennent :

Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions de ce produit avec d'autres vaccins ou produits médicinaux. L'administration d'autres vaccins en même temps que le vaccin FSME-IMMUN doit être effectuée conformément aux recommandations officielles. Si d'autres vaccins injectables doivent être donnés en même temps, l'administration doit se faire à des sites différents et de préférence sur des membres différents.

Une réponse immunitaire protectrice risque de ne pas avoir lieu chez les personnes suivant un traitement immunosuppresseur ou chez les personnes présentant des troubles immunitaires (consulter la section « Utilisation appropriée de ce vaccin » pour connaître le calendrier de vaccination). Il n'existe aucune donnée clinique spécifique sur laquelle se fonder pour ce qui est des doses à recommander chez ces patients.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN**

#### Dose habituelle :

La posologie recommandée pour FSME-IMMUN (vaccin viral anti-encéphalite à tiques inactivé, avec adjuvant) est résumée dans le tableau suivant :

#### **CALENDRIER DE VACCINATION**

<b>Primovaccination</b>	<b>Dose</b>	<b>Intervalle</b>
1 <sup>re</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	-
2 <sup>e</sup> dose	intramusculaire	de 1 à 3 mois après

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

	de 0,5 mL	la 1 <sup>re</sup> vaccination
3 <sup>e</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	de 5 à 12 mois après la 2 <sup>e</sup> vaccination
<b>Calendrier vac- cinal rapide</b>	<b>Dose</b>	<b>Intervalle</b>
1 <sup>re</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	-
2 <sup>e</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	2 semaines après la 1 <sup>re</sup> vaccination
3 <sup>e</sup> dose	intramusculaire de 0,5 mL	de 5 à 12 mois après la 2 <sup>e</sup> vaccination

Le médecin ou l'infirmière injectera la dose recommandée du vaccin.

FSME-IMMUN sera injecté dans le muscle deltoïde situé en haut du bras. L'administration par voie intravasculaire peut entraîner des réactions d'hypersensibilité graves. La série complète de vaccination comporte 3 doses de vaccin. La deuxième dose sera donnée entre 1 et 3 mois après la première, et la troisième dose sera donnée entre 5 et 12 mois après la deuxième. Une vaccination de rappel devrait ensuite être administrée tous les 3 à 5 ans.

Pour obtenir rapidement la protection – ce qui serait nécessaire, par exemple, si la première dose avait été administrée dans les mois d'été –, la deuxième dose peut être donnée 14 jours après la première injection.

Il est important de suivre les instructions du médecin ou de l'infirmière en ce qui concerne votre retour pour les doses suivantes.

#### Surdosage :

**Il y a peu de risque qu'un surdosage ne survienne, car l'injection est administrée par le médecin et la seringue ne renferme qu'une dose unique.**

En présence de surdosage, communiquer avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes apparents.

Pour toute autre question au sujet de ce vaccin, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### Dose oubliée :

Si vous espacez trop de temps entre les 3 doses, vous pourriez ne pas être complètement protégé contre les infections.

## EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Comme tous les médicaments, le vaccin FSME-IMMUN peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Si un effet secondaire vous inquiète, ou que vous présentez des symptômes inhabituels, entrez en contact avec votre médecin. Comme avec tout vaccin, des cas de réactions allergiques graves ont été observés. Bien que ces réactions soient très rares, il faut néanmoins surveiller le patient et avoir à portée de main le nécessaire pour un traitement médical d'urgence. Les symptômes associés à de telles réactions allergiques graves comprennent :

- enflure des lèvres, de la bouche ou de la gorge (peut rendre la déglutition ou la respiration difficile);
- éruption cutanée et enflure des mains, des pieds et des chevilles;
- perte de conscience due à une chute de la tension artérielle.

De tels signes ou symptômes se manifestent habituellement très rapidement après l'injection et pendant que la personne atteinte est encore dans la clinique. Si l'un de ces symptômes survient après votre départ de l'endroit où vous avez reçu l'injection, vous devez consulter un médecin IMMÉDIATEMENT.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans les études cliniques évaluant la sécurité du produit.

#### Effets secondaires très fréquents

Douleur au site d'injection.

#### Effets secondaires courants

Maux de tête, nausées, fatigue ou malaises, douleurs musculaires et articulaires.

#### Effets secondaires peu courants

Gonflement des ganglions lymphatiques, vomissements, fièvre, hémorragie au site d'injection.

#### Effets secondaires rares

Réactions allergiques, somnolence, diarrhée et douleurs abdominales, étourdissements caractérisés par une sensation de mouvement tourbillonnant, induration au site d'injection, enflure au site d'injection, paresthésie au site d'injection, chaleur au site d'injection, érythème au site d'injection, démangeaisons au site d'injection

Voici les autres effets secondaires de ce produit ayant été signalés dans le cadre du système de notification spontanée :

- Battements rapides du cœur;
- Vue brouillée ou sensibilité excessive à la lumière, douleur aux yeux;
- Frissons, faiblesse, syndrome pseudogrippal, troubles de l'équilibre et enflure localisée;
- Réaction allergique grave (anaphylactique) et aggravation d'une maladie auto-immune (par exemple, la sclérose en plaques);
- Douleur au cou, raideurs musculaires, douleur au niveau des bras ou des jambes;
- Acouphènes;
- Essoufflement;

- Signes d'irritation méningée comme raideur au cou, sensation d'étourdissements, nerfs enflammés à divers degrés (par exemple, sensation anormale ou diminuée, paralysie au niveau du nerf facial, parésie), convulsions et inflammation du cerveau (encéphalite);
- Lésion au niveau de la gaine de myéline, soit la matière qui entoure et protège les cellules nerveuses (démyélinisation);
- Éruptions ou démangeaisons cutanées, urticaire, rougeur de la peau, inflammation de la peau, transpiration;
- Zona (survenant chez les patients ayant déjà été exposés).

Si vous souffrez d'autres effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de FSME-IMMUN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### **SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES**

#### **SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, **l'Agence de la santé publique du Canada** recueille des renseignements sur les événements indésirables inattendus et graves survenus à la suite de la vaccination. Si vous pensez avoir eu un événement indésirable grave ou inattendu à la suite de l'administration d'un vaccin, vous pouvez en informer l'Agence de la santé publique du Canada :

Par téléphone, au numéro sans frais : 866-844-0018  
 Par télécopieur, au numéro sans frais : 866-844-5931  
 Par courriel : [cacfi@phac-aspc.gc.ca](mailto:cacfi@phac-aspc.gc.ca)  
 Site Web : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

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

**REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'en aviser l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas d'avis médical.**

Conservez le vaccin au réfrigérateur à une température située entre 2 °C et 8 °C. Ne le congélez pas, même pour une courte période.

Conservez le vaccin hors de la portée des enfants.

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et l'emballage. Le vaccin ne doit pas être administré après cette date.

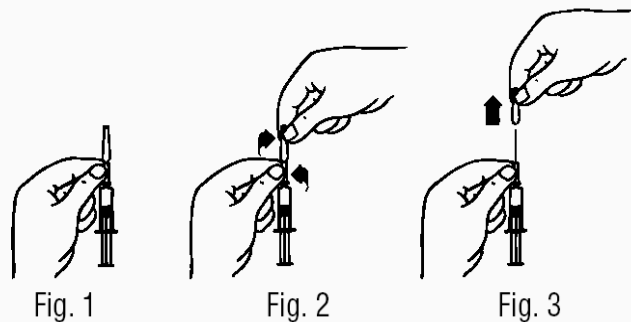
Après usage, la seringue doit être jetée conformément à la réglementation nationale pertinente.

### **Information destinée au professionnel de la santé**

Agitez bien avant l'administration pour mélanger complètement la suspension de vaccin.

Enlevez la gaine comme suit :

1. Tenez la seringue au bas de la gaine fixée au récipient en verre (figure 1).
2. Avec l'autre main, tenir le haut de la gaine entre le pouce et l'index et tourner pour briser le sceau (figure 2).
3. Enlever la section de la gaine détachée avec un mouvement vertical (figure 3).



Après avoir tourné et enlevé la gaine, vous pouvez administrer le vaccin FSME-IMMUN immédiatement. Pour éviter la perte de stérilité et/ou l'encrassement de l'aiguille, celle-ci ne doit pas être laissée sans protection pendant de longues périodes. La gaine ne doit donc être retirée qu'immédiatement avant l'usage.

### **POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS**

Ce document et la monographie complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus à :  
<http://www.baxter.com>  
 ou en communiquant avec Corporation Baxter,  
 au : 1-800-387-8399

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter

Dernière révision : 13 avril 2011

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**