

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MEDICAMENTS

IMVAMUNE[®]

Vaccin antivariolique – virus modifié de la vaccine Ankara–Bavarian Nordic[®] (vivant atténué,
non répliatif)

Suspension injectable

au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf par dose unique de 0,5 ml

Code ATC : J07BX

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10A
3490 Kvistgaard
Danemark

Date de révision :
06 avril 2017

Fabriqué pour :
Progress Therapeutics Inc.
1151 Gorham Street, Suite #8
Newmarket, Ontario L3Y 8Y1

N° de contrôle de soumission : 204531

Date d'approbation : juillet 12, 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE	3
DESCRIPTION.....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	23
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES.....	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	28

IMVAMUNE®

Vaccin antivariolique – virus modifié de la vaccine Ankara–Bavarian Nordic® (vivant atténué, non réplicatif)

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA COMMERCIALISATION DE CE NOUVEAU
MÉDICAMENT À USAGE EXCEPTIONNEL POUR LA VACCINATION
ANTIVARIOLIQUE SUR LA BASE DE TESTS CLINIQUES LIMITÉS CHEZ L'ÊTRE
HUMAIN

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Santé Canada a autorisé la vente d'IMVAMUNE en se basant sur les tests cliniques limités menés chez des humains en vertu du Règlement sur l'utilisation des drogues nouvelles en cas d'urgence. Cette autorisation s'appuie sur l'évaluation par Santé Canada des données cliniques et non cliniques de qualité disponibles. Santé Canada estime que le profil avantages/risques d'IMVAMUNE est favorable pour une immunisation active contre la variole chez les personnes qui présentent une contre-indication aux autres vaccins antivarioliques approuvés. Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché d'IMVAMUNE, Santé Canada a demandé au promoteur de s'engager à mener certaines activités post-commercialisation. Le respect de ces engagements, ainsi que l'actualisation des renseignements relatifs aux données cliniques et non cliniques de qualité, seront surveillés de façon continue par Santé Canada.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE

Classe pharmacothérapeutique : autres vaccins antiviraux.
Code ATC : J07BX

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection sous-cutanée (SC)	Suspension injectable au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf/0,5 ml	Tampon Tris (10 mM de Tris contenant 140 mM de NaCl, pH 7,7) : Tris(hydroxyméthyl)aminométhane, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables et acide chlorhydrique, <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

DESCRIPTION

IMVAMUNE[®] est un vaccin antiviral vivant produit à partir de la souche de vaccine Ankara–Bavarian Nordic[®] modifiée (MVA-BN[®]), un orthopoxvirus atténué non répliatif. Le virus MVA-BN[®] est produit sur des fibroblastes d'embryon de poulet, récoltés, concentrés, purifiés et mis en suspension dans un tampon Tris (10 mM de Tris contenant 140 mM de NaCl, pH 7,7). Le vaccin contient des traces résiduelles d'ADN et de protéines des cellules hôtes, de benzonase et de gentamicine. Aucun agent de conservation ni adjuvant n'est ajouté à la formulation.

Chaque dose de 0,5 ml de vaccin est fournie sous la forme d'une suspension liquide congelée pour administration sous-cutanée dans un flacon en verre de 2 ml. Chaque dose unique contient un titre de MVA-BN[®] d'au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf/0,5 ml (U.Inf = unités infectieuses).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

IMVAMUNE[®] (MVA-BN[®]) est indiqué dans un cadre limité avec l'autorisation du gouvernement canadien dans les situations d'urgence pour une immunisation active contre la variole.

IMVAMUNE[®] est indiqué chez les personnes âgées de 18 ans et plus qui présentent une contre-indication à l'utilisation de vaccins antivarioliques de première ou deuxième génération. Ceci inclut les personnes atteintes de déficiences immunitaires et d'affections cutanées.

Cette indication est étayée par des essais cliniques menés chez des personnes infectées par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) ($CD4 \geq 200$ cellules/ μ l) et atteintes de dermatite atopique (DA).

Le vaccin peut être utilisé aussi bien pour la vaccination primaire que pour la revaccination.

Gériatrie (≥ 56 ans) : IMVAMUNE[®] a été administré à 120 sujets âgés de 56 à 80 ans. Globalement, aucune différence d'innocuité et d'immunogénicité n'a été observée entre ces sujets et ceux âgés de moins de 56 ans.

Pédiatrie (< 18 ans) :

IMVAMUNE[®] n'a pas été étudié chez les sujets âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- \$ Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce vaccin ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.
- \$ Les personnes présentant des réactions d'hypersensibilité après avoir reçu la première dose du vaccin ne doivent pas recevoir la seconde dose.
- \$ Comme pour les autres vaccins, la vaccination par IMVAMUNE[®] doit être différée chez les personnes qui présentent des affections fébriles aiguës si le vaccin est utilisé pour une prophylaxie (prévention) non urgente.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- \$ Comme avec tout autre vaccin, la vaccination par IMVAMUNE[®] peut ne pas apporter une protection dans tous les cas.
- \$ Comme avec tout vaccin injectable, il convient de tenir à disposition le traitement médical approprié et de surveiller le patient dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique à la suite de l'administration du vaccin.
- \$ IMVAMUNE[®] ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune information n'est disponible concernant l'utilisation d'IMVAMUNE[®] pendant la grossesse. Les études sur la reproduction chez l'animal n'ont mis en évidence aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets délétères sur le fœtus.

IMVAMUNE[®] doit être administré aux femmes enceintes uniquement si celles-ci courent un risque d'infection par le virus de la variole et si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Femmes qui allaitent :

L'innocuité du médicament pendant l'allaitement n'a pas été établie. On ne sait pas si les antigènes du vaccin ou les anticorps sont excrétés dans le lait maternel.

IMVAMUNE[®] doit être administré à une femme qui allaite uniquement si celle-ci court un risque d'infection par le virus de la variole et si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques potentiels.

Pédiatrie (< 18 ans) :

IMVAMUNE[®] n'a pas été étudié chez les sujets âgés de moins de 18 ans. Avant l'éradication de la variole, les vaccins antivarioliques étaient administrés de façon systématique chez les enfants, car les bénéfices étaient considérés comme supérieurs aux risques.

IMVAMUNE[®] doit être administré aux enfants uniquement si ceux-ci courent un risque d'infection par le virus de la variole et si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques potentiels pour l'enfant.

Gériatrie (> 56 ans) :

IMVAMUNE[®] a été administré à 120 sujets âgés de 56 à 80 ans. Globalement, aucune différence d'innocuité et d'immunogénicité n'a été observée entre ces sujets et ceux âgés de < 56 ans.

Personnes immunodéprimées :

Les seules données disponibles concernent les personnes séropositives au VIH avec des numérations de CD4 ≥ 200 . La réponse immunitaire induite peut être atténuée chez les personnes séropositives au VIH, ainsi que chez les autres patients présentant une immunodéficience ou recevant un traitement immunosuppresseur.

Surveillance et essais de laboratoire

Les vaccins antivarioliques réplicatifs ont été associés à des cas de myopéricardite. Si un sujet vacciné présente des signes et symptômes potentiellement associés à un trouble cardiaque (p. ex., douleur ou gêne thoracique, dyspnée, palpitations), un ECG et un dosage de la troponine I doivent être effectués. En cas de modifications de l'ECG ou d'élévation de la troponine I, des examens cardiologiques supplémentaires doivent être effectués.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'innocuité du médicament a été évaluée par dix-sept essais cliniques terminés au cours desquels environ 12 000 doses ont été administrées à 6448 sujets. Les effets indésirables localisés les plus fréquents au point d'injection à la suite de l'administration du vaccin sont les douleurs, les érythèmes, les indurations et les gonflements. Les effets indésirables systémiques observés le plus fréquemment à la suite de la vaccination sont la fatigue, les céphalées, les myalgies et les nausées. La plupart des effets indésirables signalés ont été d'intensité légère à modérée et se sont résorbés dans les sept premiers jours qui suivent la vaccination. Il n'a été identifié aucune tendance qui suggère l'apparition d'effets indésirables ou de classes d'effets indésirables inattendus particuliers à la suite de l'administration d'IMVAMUNE®. En particulier, malgré une étroite surveillance cardiaque, aucun cas confirmé de myocardite, de péricardite, d'endocardite ou de tout autre type de maladie inflammatoire cardiaque (ou syndromes associés) n'a été enregistré.

En outre, IMVAMUNE® a été testé chez des personnes qui présentaient des contre-indications à l'administration de vaccins antivarioliques réplicatifs classiques, à savoir des personnes infectées par le VIH et des patients atteints de DA. Il a été montré que le profil d'innocuité d'IMVAMUNE® chez les sujets immunodéprimés était comparable à celui noté chez les personnes saines. IMVAMUNE® a été étudié chez plus de 600 sujets infectés par le VIH afin d'évaluer son immunogénicité et son innocuité chez une population immunodéprimée. Étant donné que le VIH infecte directement les lymphocytes T auxiliaires (T helper), et qu'en outre il altère indirectement d'autres réponses du système immunitaire, l'infection par le VIH peut être considérée comme également représentative des autres formes d'immunodéficience.

Chez les sujets atteints de DA, les réactions typiquement observées à la suite de la vaccination (réactions cutanées localisées de type érythème au point d'injection, gonflement au point d'injection et prurit au point d'injection ; symptômes généraux de type céphalées, myalgie, frissons, nausées et fatigue) ont été légèrement plus fréquentes et plus intenses. Aucun signe ni aucune tendance indiquant que la vaccination par IMVAMUNE® soit susceptible d'amplifier l'intensité de la DA n'a été détecté.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Dans la mesure où les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les fréquences des effets indésirables observées dans les essais cliniques ne reflètent pas nécessairement les fréquences observées dans la pratique clinique et ne doivent pas être

comparées aux fréquences constatées dans les essais cliniques avec un autre médicament. Les renseignements issus des essais cliniques concernant les effets indésirables sont utiles pour identifier les effets indésirables liés au médicament et pour avoir une idée approximative de leur fréquence, et ces renseignements sont donc fournis ci-dessous à titre de référence.

Sources des données : Résumé des données d'innocuité sur six mois issues de tous les essais cliniques de phase I terminés POX-MVA-001, POX-MVA-002, POX-MVA-004, POX-MVA-007 ; essais de phase I/II POX-MVA-010 et HIV-POL-002 (groupe témoin IMVAMUNE® uniquement) ; essais de phase II POX-MVA-005, POX-MVA-008, POX-MVA-009, POX-MVA-011, POX-MVA-023, POX-MVA-024, POX-MVA-028, POX-MVA-029, POX-MVA-030 et HIV-NEF-004 (groupe témoin IMVAMUNE® uniquement) ; et essai de phase III POX-MVA-013 (N total = 6448).

Des doses qui s'étendent de 1×10^6 à 1×10^8 U.Inf ont été administrées dans les études POX-MVA-001, POX-MVA-002 et POX-MVA-004 ; dans toutes les autres études, seule la dose standard a été utilisée. Les populations incluses dans les études étaient les suivantes :

- Sujets sains, non vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets sains, déjà vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets sains, déjà vaccinés par IMVAMUNE®, âgés de 20 à 57 ans
- Sujets sains, déjà vaccinés, âgés de 56 à 80 ans
- Sujets infectés par le VIH-1, non vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets infectés par le VIH-1, déjà vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets atteints de dermatite atopique (DA), non vaccinés, âgés de 18 à 40 ans
- Sujets atteints de rhinite allergique (RA), non vaccinés, âgés de 18 à 40 ans

Les fréquences des effets indésirables (n = 6448) rapportées dans ces essais cliniques terminés avec IMVAMUNE® ont été les suivantes (tableau 1).

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des sujets dans les essais cliniques terminés d'IMVAMUNE® (N = 6 448)

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infections et infestations	-	-	Rhinopharyngite Infection des voies respiratoires supérieures	Sinusite Conjonctivite Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	-	Lymphadénopathie	-
Troubles du	-	Troubles de l'appétit	-	-

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
métabolisme et de la nutrition				
Affections psychiatriques	-	-	Troubles du sommeil	-
Affections du système nerveux	Céphalées	-	Sensations vertigineuses Paresthésies	Migraine Neuropathie sensitive périphérique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	-	-	Vertige
Affections cardiaques	-	-	-	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	-	Douleur pharyngolaryngée Rhinite Toux	-
Affections gastro-intestinales	Nausées	-	Diarrhée Vomissements Sécheresse buccale	Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	-	Éruption cutanée Prurit Dermatite Décoloration de la peau	Urticaire Ecchymoses Hyperhidrose Sueurs nocturnes Nodule sous-cutané Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies	Douleur dans les extrémités Arthralgies	Raideur musculo-squelettique Dorsalgie Douleur dans le cou	Spasmes musculaires Douleur musculo-squelettique Faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection Gonflement au site d'injection	Frissons Décoloration au site d'injection Nodule au site d'injection Hématome au site	Gonflement au niveau des aisselles Chaleur au site d'injection Hémorragie au site d'injection	Éruption cutanée au site d'injection Œdème périphérique Asthénie Anesthésie au site d'injection

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
	Induration au site d'injection Prurit au site d'injection Fatigue	d'injection	Irritation au site d'injection Bouffées vasomotrices Douleur axillaire Douleur thoracique Desquamation au site d'injection Inflammation au site d'injection Paresthésie au site d'injection Réaction au site d'injection	Sécheresse au site d'injection Altération de la mobilité au site d'injection Malaise Syndrome pseudo-grippal Vésicules au site d'injection
Investigations	-	Élévation de la température corporelle Pyrexie	Élévation de la troponine I Élévation des enzymes hépatiques Diminution de la numération leucocytaire Diminution du volume plaquettaire moyen	Élévation de la numération leucocytaire
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	-	-	Contusion	-

Personnes atteintes de dermatite atopique

Lors d'un essai clinique non contrôlé contre placebo ayant comparé la sécurité d'IMVANEX chez des personnes atteintes de dermatite atopique et chez des sujets sains, les personnes atteintes de dermatite atopique ont présenté un érythème (61,2 %) et un gonflement (52,2 %) au site d'injection à une fréquence plus élevée que chez les sujets sains (49,3 % et 40,8 %, respectivement). Les symptômes généraux suivants ont été signalés plus fréquemment chez les personnes atteintes de dermatite atopique que chez les sujets sains : céphalées (33,1 % contre 24,8 %), myalgies (31,8 % contre 22,3 %), frissons (10,7 % contre 3,8 %), nausées (11,9 % contre 6,8 %) et fatigue (21,4 % contre 14,4 %). Lors des essais cliniques d'IMVANEX, 7 % des personnes atteintes de dermatite atopique ont présenté une poussée ou une aggravation de leur affection cutanée au cours de l'étude.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucun problème d'innocuité n'a été identifié dans les différentes études en ce qui a trait aux paramètres hématologiques, à la chimie clinique ou aux analyses d'urine.

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

Sans objet

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Utilisation avec d'autres vaccins :

Les interactions avec d'autres vaccins n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'autres vaccins doit donc être évitée. Si toutefois l'administration concomitante d'un autre vaccin est requise, les injections devront être réalisées sur des membres différents. Afin de limiter autant que possible le risque d'interactions, il est recommandé d'administrer les vaccins inactivés et les vaccins vivants respectivement plus de deux semaines et quatre semaines ou plus avant ou après l'administration d'IMVAMUNE®.

Utilisation avec des immunoglobulines :

Les interactions en cas d'administration concomitante d'immunoglobulines n'ont pas été établies.

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante d'un traitement antirétroviral combiné chez la majorité des sujets d'étude infectés par le VIH-1 n'a fait apparaître aucune interaction indésirable relativement à l'efficacité et à l'innocuité d'IMVAMUNE®.

Les interactions avec les autres médicaments n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Sans objet.

Posologie recommandée et modification posologique

Le calendrier de vaccination primaire, chez les personnes non vaccinées, est constitué de deux doses de 0,5 ml administrées par voie sous-cutanée à quatre semaines d'intervalle.

Dose oubliée

Si le calendrier de vaccination primaire préconisé pour les personnes non vaccinées n'est pas suivi en totalité, la protection contre la variole risque de ne pas être complète. La seconde dose, si elle a été oubliée, doit être administrée dès que possible (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats de l'étude POX-MVA-005).

Dose de rappel

Les personnes déjà vaccinées contre la variole à l'aide d'un vaccin antivariolique classique ou d'IMVAMUNE[®] peuvent être revaccinées à l'aide d'une dose sous-cutanée unique de 0,5 ml d'IMVAMUNE[®] afin de renforcer leur réponse immunitaire.

Dans la mesure où aucune donnée de persistance au-delà de deux ans après la primo-vaccination n'est disponible concernant les personnes déjà vaccinées par IMVAMUNE[®], le calendrier de rappel recommandé consistera à administrer une dose unique d'IMVAMUNE[®] tous les deux ans (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats de l'étude POX-MVA-023).

Administration

IMVAMUNE[®] doit être administré par injection sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïde du bras non dominant. Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Chaque flacon est à usage unique strict et doit être utilisé chez une seule personne. Le contenu du flacon doit être injecté en totalité.

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

IMVAMUNE® ne contient pas de virus de la variole et ne risque pas de propager ou de provoquer la variole.

Variole

La variole est provoquée par le virus de la variole, un orthopoxvirus de la famille des *Poxviridae*. La variole infecte exclusivement l'être humain et ne dispose d'aucun réservoir animal. Il se transmet de personne à personne, principalement par voie respiratoire, et est associé à un taux de mortalité élevé (30 %). Il n'existe aucun traitement particulier et le seul moyen de prévention est la vaccination.

À la suite de l'éradication de la variole en 1980, la vaccination antivariolique a été interrompue. Sachant que le virus de la variole pourrait être possédé ou recréé par synthèse de l'ADN par des nations avec des objectifs militants ou par des organisations terroristes, des inquiétudes sont nées concernant son utilisation dans un but de guerre biologique ou de bioterrorisme. À l'heure actuelle, la majorité de la population mondiale ne dispose d'aucune immunité contre la variole. La diffusion intentionnelle de ce virus hautement contagieux aurait donc des effets dévastateurs. La vaccination antivariolique reste l'unique et la plus importante mesure de contrôle. Aucun traitement médicamenteux n'est disponible contre la variole et la protection contre la maladie avant toute exposition est donc essentielle.

Mode d'action

Les études cliniques et précliniques ont montré que les réponses immunitaires humores et cellulaires induites chez des espèces animales (souris et singes) et chez des êtres humains vaccinés par IMVAMUNE® sont comparables aux réponses immunitaires induites par les vaccins classiques qui ont été utilisés pour éradiquer la variole. De plus, les études d'exposition provoquée chez des modèles animaux réalisées chez la souris et le singe ont montré qu'IMVAMUNE® confère une protection contre d'autres infections par poxvirus comparable à la protection fournie par les vaccins classiques qui ont été utilisés pour éradiquer la variole. Ceci est particulièrement important, car il n'existe aucun corrélat unique connu de la protection contre l'infection variolique.

Durée de l'effet

Des données sur l'immunogénicité à long terme, couvrant une période de 24 mois après la primo-vaccination par IMVAMUNE®, sont actuellement disponibles. Bien que les titres d'anticorps tendent à diminuer jusqu'à de faibles taux deux ans après la primo-vaccination, ceux-ci peuvent être rapidement stimulés par une dose de rappel unique d'IMVAMUNE® jusqu'à atteindre des pics de réponse TMG (titre moyen géométrique) encore plus élevés (tests ELISA et PRNT) que lors de la réponse primaire. Une exposition répétée à IMVAMUNE® (vaccination de rappel) augmente les titres d'anticorps (TMG supérieur par un facteur de 3,4 selon le test ELISA

et de 2,7 selon le test PRNT) par comparaison avec la primo-vaccination (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats des études POX-MVA-005 et POX-MVA-023).

Dose de rappel

On dispose de données limitées concernant l'immunogénicité à long terme à la suite de l'administration d'une dose de rappel chez des sujets sains déjà vaccinés ou déjà vaccinés par IMVAMUNE®. Cependant, deux semaines après l'administration d'une dose de rappel unique, les titres d'anticorps observés (tests ELISA et PRNT) sont encore plus élevés qu'après la primo-vaccination. Partant de l'hypothèse que le déclin des titres d'anticorps est semblable à celui observé dans la population primo-vaccinée, les données suggèrent qu'une dose de rappel tous les deux ans est suffisante chez les sujets sains déjà vaccinés ou déjà vaccinés par IMVAMUNE® (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats de l'étude POX-MVA-023).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au congélateur à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, à $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ ou à $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$.

La date de péremption dépend de la température de conservation.

Peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum avant l'utilisation.

Une fois décongelé, le flacon ne doit pas être recongelé.

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

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Décongeler à température ambiante. Afin d'assurer l'homogénéité du produit lors de la décongélation, il convient de faire tourner délicatement le flacon (sans le secouer) pendant au moins 30 secondes. Une fois décongelé, le médicament doit avoir l'apparence d'une suspension homogène de couleur laiteuse et pâle. Le vaccin liquide doit être inspecté visuellement afin de détecter toute particule étrangère éventuelle avant administration. Si des particules étrangères sont visibles, le vaccin ne doit pas être utilisé.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum avant l'utilisation.

Une fois décongelé, le flacon ne doit pas être recongelé.

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

Le volume à injecter, de 0,5 ml par dose, doit être aspiré à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'injection suffisamment longue pour atteindre le fond du flacon. Une fois le vaccin dans la seringue, l'aiguille d'injection doit être remplacée par une aiguille pour injection SC et le vaccin doit être immédiatement administré au sujet.

Des aiguilles stériles doivent être utilisées pour l'aspiration et l'administration d'IMVAMUNE®. Les aiguilles et le flacon doivent être éliminés de façon appropriée.

IMVAMUNE® est un vaccin en suspension injectable et il est fourni par boîte de 20 flacons de 2 ml contenant chacun une dose unique standard (au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf par dose) de vaccin liquide congelé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

Suspension injectable

Composition

Chaque flacon de vaccin liquide congelé IMVAMUNE® est formulé de façon à obtenir un titre d'au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf pour 0,5 ml (une dose) de MVA-BN®.

Chaque dose contient 0,61 mg de tris(hydroxyméthyl) aminométhane et 4,1 mg de chlorure de sodium. Le produit ne contient aucun agent de conservation ni aucun adjuvant.

Conditionnement

IMVAMUNE® est fourni dans un flacon à dose unique de 2 ml en verre borosilicate de type I fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle stérile, muni d'un opercule en aluminium et recouvert d'une protection en polypropylène.

IMVAMUNE® est fourni par boîte de 20 flacons à dose unique de 2 ml.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin antivariolique – virus modifié de la vaccine Ankara–Bavarian Nordic[®] (vivant atténué, non répliquatif)

Caractéristiques du produit

IMVAMUNE[®] est un vaccin antiviral vivant produit à partir de la souche de vaccine Ankara–Bavarian Nordic[®] modifiée (MVA-BN[®]), un orthopoxvirus fortement atténué. Le virus MVA-BN[®] est produit sur des fibroblastes d'embryon de poulet, récoltés, concentrés, purifiés et mis en suspension dans un tampon Tris (10 mM de Tris contenant 140 mM de NaCl, pH 7,7). Le vaccin contient des traces résiduelles d'ADN et de protéines des cellules hôtes, de benzonase et de gentamicine. Aucun agent de conservation ni adjuvant n'est ajouté à la formulation.

Chaque flacon de vaccin liquide congelé IMVAMUNE[®] est formulé de façon à obtenir un titre d'au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf par dose (0,5 ml) de MVA-BN[®] (dose standard).

Le vaccin doit être conservé au congélateur à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, à $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ ou à $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$.

La date de péremption dépend de la température de conservation.

Peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum avant l'utilisation.

Une fois décongelé, le flacon ne doit pas être recongelé.

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

Une fois décongelé, IMVAMUNE[®] est une suspension homogène de couleur laiteuse et pâle.

ESSAIS CLINIQUES

Un aperçu général des six principaux essais cliniques pivots menés avec IMVAMUNE[®] est fourni ci-dessous. Au total, sept essais pivots et plusieurs essais complémentaires ont été menés à terme afin de rassembler des données concernant IMVAMUNE[®].

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Les essais cliniques ont inclus des sujets adultes (18 à 55 ans) non vaccinés et déjà vaccinés et des sujets âgés (56 à 80 ans) déjà vaccinés. IMVAMUNE® a été étudié chez des sujets sains, chez plus de 600 sujets infectés par le VIH et chez 381 sujets atteints de dermatite atopique.

Tableau 2 : Organisation des essais et données démographiques

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
POX-MVA-005	Étude de non-infériorité, de phase II, partiellement en double aveugle, partiellement randomisée, contrôlée contre placebo Innocuité et immunogénicité d'IMVAMUNE® chez des sujets non vaccinés et déjà vaccinés (18–55 ans)	Une ou deux dose(s) standard de MVA-BN® Administration SC au Jour 0 (si une dose) ou aux Jours 0 et 28 (si deux doses) Groupe 1 : deux doses d'IMVAMUNE® Groupe 2 : une dose d'IMVAMUNE®, une dose de placebo Groupe 3 : Placebo Groupe 4 : une dose d'IMVAMUNE®	N total = 745 Non vaccinés Groupe 1 N = 183 Groupe 2 N = 181 Groupe 3 N = 181 Déjà vaccinés Groupe 4 N = 200	Global 29,8 ans (18–55) Non vaccinés Groupe 1 25,3 ans (18–50) Groupe 2 25,4 ans (18–44) Groupe 3 26,0 ans (18–50) Déjà vaccinés Groupe 4 41,5 ans (22–55)	Global H : 314 (42,1 %) F : 431 (57,9 %) Non vaccinés Groupe 1 H : 86 (47,0 %) F : 97 (53,0 %) Groupe 2 H : 69 (38,1 %) F : 112 (61,9 %) Groupe 3 H : 74 (40,9 %) F : 107 (59,1 %) Déjà vaccinés Groupe 4 H : 85 (42,5 %) F : 115 (57,5 %)
POX-MVA-023	Étude ouverte, de phase II, sur la vaccination de rappel Innocuité et immunogénicité d'une dose de rappel unique d'IMVAMUNE® chez les sujets précédemment vaccinés dans l'étude POX-MVA-005	Une dose standard de MVA-BN® deux ans après la primo-vaccination par une ou deux dose(s) d'IMVAMUNE® Administration SC au Jour 0	Évaluation du rappel¹ N total = 152 Groupe 1 N = 75 Groupe 2 N = 77	Évaluation du rappel¹ Global 27,6 ans (20–52) Groupe 1 27,3 ans (20–52) Groupe 2 27,9 ans (20–46)	Évaluation du rappel¹ Global H : 67 (44,1 %) F : 85 (55,9 %) Groupe 1 H : 35 (46,7 %) F : 40 (53,3 %) Groupe 2 H : 32 (41,6 %) F : 45 (58,4 %)

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
			Évaluation de la persistance² N total = 304 (152 + 152) Groupe 1 N = 92 (75 + 17) Groupe 2 N = 91 (77 + 14) Groupe 4 N = 121	Évaluation de la persistance² Global 34,6 ans (20–57) Groupe 1 27,7 ans (20–52) Groupe 2 27,7 ans (20–46) Groupe 4 44,9 ans (26–57)	Évaluation de la persistance² Global H : 132 (43,4 %) F : 172 (56,6 %) Groupe 1 H : 42 (45,7 %) F : 50 (54,3 %) Groupe 2 H : 36 (39,6 %) F : 55 (60,4 %) Groupe 4 H : 54 (44,6 %) F : 67 (55,4 %)
POX-MVA-008	Étude ouverte, de phase II, contrôlée, multicentrique Innocuité et immunogénicité d'IMVAMUNE® chez des sujets non vaccinés atteints de DA comparativement à des sujets sains	Deux doses standard de MVA-BN® Administration SC aux Jours 0 et 28	N = 632 Sujets atteints de DA N = 350 Sujets sains N = 282	Sujets atteints de DA 27,9 ans (18–42) Sujets sains 27,4 ans (18–41)	Hommes : Sujets atteints de DA 127 (36,3 %) Sujets sains 132 (46,8 %) Femmes : Sujets atteints de DA 223 (63,7 %) Sujets sains 150 (53,2 %)
POX-MVA-011	Phase II Innocuité et immunogénicité d'IMVAMUNE® chez des sujets infectés par le VIH non vaccinés et déjà vaccinés comparativement à des sujets sains	Deux doses standard de MVA-BN® Administration SC aux Jours 0 et 28	N total = 579 Sujets sains non vaccinés N = 88 Sujets sains déjà vaccinés N = 9 Sujets infectés par le	Sujets sains non vaccinés 28,9 ans (18–52) Sujets sains déjà vaccinés 45,6 ans (25–56) Sujets infectés par le VIH non	Sujets sains non vaccinés Hommes : 38 (43,2 %) Femmes : 50 (56,8 %) Sujets sains déjà vaccinés Hommes : 5 (55,6 %) Femmes : 4 (44,4 %) Sujets infectés par le VIH non

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
			VIH non vaccinés N = 351 Sujets infectés par le VIH déjà vaccinés N = 131	vaccinés 36,8 ans (18–54) Sujets infectés par le VIH déjà vaccinés 44,6 ans (25–55)	vaccinés Hommes : 287 (81,8 %) Femmes : 64 (18,2 %) Sujets infectés par le VIH déjà vaccinés Hommes : 110 (84,0 %) Femmes : 21 (16,0 %)
POX MVA-024	Phase II Innocuité et immunogénicité d'une et deux dose(s) de vaccin antivariolique IMVAMUNE® chez des sujets déjà vaccinés et âgés de 56–80 ans	Deux doses standard de MVA-BN® ou une dose de placebo et une dose standard Administration SC au Jour 28 ou aux Jours 0 et 28	N total = 120 Deux doses d'IMVAMUNE® N = 62 Une dose de placebo/ Une dose d'IMVAMUNE® N = 58	Global 63,7 ans (56–80) Deux doses d'IMVAMUNE® 64,6 ans (56–77) Une dose de placebo/ Une dose d'IMVAMUNE® 62,6 ans (56–80)	Hommes au total = 43 (35,8 %) Femmes au total = 77 (64,2 %) Deux doses d'IMVAMUNE® Hommes : 25 (40,3 %) Femmes : 37 (59,7 %) Une dose de placebo/ Une dose d'IMVAMUNE® Hommes : 18 (31,0 %) Femmes : 40 (69,0 %)
POX-MVA-013	Essai de non-infériorité de phase III en double aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo Immunogénicité et innocuité de trois lots de fabrication consécutifs d'IMVAMUNE® chez des sujets sains	Deux doses standard de MVA-BN® ou deux doses de placebo Administration SC aux Jours 0 et 28	N total = 4 005 Deux doses d'IMVAMUNE® N = 3 003 Deux doses de placebo N = 1 002	Global 27,7 ans (18–40) Deux doses d'IMVAMUNE® 27,7 ans (18–40) Deux doses de placebo 27,7 ans	Hommes au total = 1 919 (47,9 %) Femmes au total = 2 086 (52,1 %) Deux doses d'IMVAMUNE® Hommes : 1 456 (48,5 %)

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (N = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	non vaccinés			(18–40)	Femmes : 1 547 (51,5 %) Deux doses de placebo Hommes : 463 (46,2 %) Femmes : 539 (53,8 %)

¹ Sujets des Groupes 1 et 2 ayant reçu un rappel de vaccination dans l'étude POX-MVA-023.

² Sujets des Groupes 1 et 2 ayant reçu un rappel de vaccination (évaluation du rappel) dans l'étude POX-MVA-023 plus les sujets des Groupes 1, 2 et 4 ayant fait l'objet d'une prise de sang uniquement dans l'étude POX-MVA-023.

Résultats d'étude

Immunogénicité chez l'être humain

Taux de séroconversion chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés

La population non vaccinée de l'étude incluait des sujets sains ainsi que des personnes qui présentaient une infection par le VIH et une DA qui ont reçu deux doses d'IMVAMUNE® à quatre semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion chez les sujets non vaccinés ont été établis sur la base de l'apparition de titres d'anticorps supérieurs ou égaux à la valeur seuil du test après l'administration des deux doses d'IMVAMUNE®. Les taux de séroconversion, d'après les tests ELISA et PRNT, ont été les suivants :

Tableau 3 : Taux de séroconversion chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés

TSC - ELISA			Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	183	70,9 (63,7–77,4)	88,9 (83,4–93,1)	98,9 (96,0–99,9)
POX-MVA-008 ³	Sains	194	12,5 (8,1–18,2)	85,4 (79,6–90,1)	98,5 (95,5–99,7)
	DA	257	22,9 (17,8–28,6)	85,4 (80,5–89,5)	97,3 (94,5–98,9)
POX-MVA-011 ²	Sains	88	29,6 (20,0–40,8)	83,7 (74,2–90,8)	98,7 (93,1–100)
	VIH	351	29,2 (24,3–34,5)	67,5 (62,1–72,5)	96,2 (93,4–98,0)
POX-MVA-013 ⁴	Sains	2 119 ⁶	S.O. ⁵	S.O. ⁵	99,7 (99,4–99,9)

TSC - PRNT			Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	183	45,1 (37,7–52,6)	56,7 (49,1–64,0)	89,2 (83,7–93,4)
POX-MVA-008 ³	Sains	194	5,4 (2,6–9,8)	24,5 (18,6–31,2)	86,6 (81,0–91,1)
	DA	257	5,6 (3,1–9,3)	26,8 (21,4–32,7)	90,3 (86,0–93,6)
POX-MVA-011 ²	Sains	88	11,1 (5,2–20,0)	20,9 (12,9–31,0)	77,2 (66,4–85,9)
	VIH	351	15,7 (11,9–20,1)	22,5 (18,1–27,4)	60,3 (54,7–65,8)
POX-MVA-013 ⁴	Sains	2 119 ⁶	S.O. ⁵	S.O. ⁵	99,8 (99,5–99,9)

¹ Le Jour 7/14 correspond à une ou deux semaine(s) après la première dose d'IMVAMUNE® (analyse effectuée au Jour 7 uniquement dans les études POX-MVA-008 et POX-MVA-011 ; dans l'étude POX-MVA-005, la première analyse post-vaccination a été effectuée au Jour 14) ; le Jour 28 correspond à quatre semaines après la première dose d'IMVAMUNE® ; le Jour 42 correspond à deux semaines après la seconde dose d'IMVAMUNE® ; TSC = taux de séroconversion ; ² Ensemble d'analyse intégral (*Full Analysis Set*, FAS) ; ³ Ensemble d'analyse per protocole (*Per Protocol Analysis Set*, PPS) ; ⁴ Sous-ensemble de l'ensemble d'analyse de l'immunogénicité (*Immunogenicity Analysis Set*, IAS) dédié à l'analyse de l'immunogénicité (700 premiers sujets recrutés dans chaque groupe) ; ⁵ Pas d'échantillon prélevé pour l'analyse de l'immunogénicité ; ⁶ Fusion des groupes ayant reçu les lots 1 à 3.

Taux de séroconversion chez des sujets sains et des populations particulières déjà vaccinés

La séroconversion, chez les sujets déjà vaccinés, a été définie sur la base d'une multiplication par deux au moins des titres initiaux à la suite d'une vaccination unique par IMVAMUNE®.

Tableau 4 : Taux de séroconversion chez des sujets sains et des populations particulières déjà vaccinés

TSC - ELISA			Jour 0 ¹	Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N	TSC %	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	200	-	95,5 (91,6–97,9)	93,0 (88,5–96,1)	NA
POX-MVA-024 ²	Sains	61	-	83,6 (71,9–91,8)	79,7 (67,2–89,0)	NA
POX-MVA-011 ²	Sains	9	-	62,5 (24,5–91,5)	100 (63,1–100)	100 (59,0–100,0)
	VIH	131	-	57,3 (48,1–66,1)	76,6 (68,2–83,7)	92,7 (86,6–96,6)

TSC - PRNT			Jour 0 ¹	Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N	TSC %	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	200	-	78,5 (72,2–84,0)	69,8 (63,0–76,1)	NA
POX-MVA-024 ²	Sains	61	-	73,8 (60,9–84,2)	71,2 (57,9–82,2)	NA
POX-MVA-011 ²	Sains	9	-	75,0 (34,9–96,8)	62,5 (24,5–91,5)	85,7 (42,1–99,6)
	VIH	131	-	46,0 (37,0–	59,7 (50,5–68,4)	75,6 (67,0–82,9)

				55,1)		
--	--	--	--	-------	--	--

¹ Le Jour 0 correspond au jour de la vaccination par IMVAMUNE® ; le Jour 7/14 correspond à une ou deux semaine(s) après la vaccination par IMVAMUNE® (première analyse post-vaccination effectuée au Jour 7 dans l'étude POX-MVA-011 et au Jour 14 dans les études POX-MVA-005 et POX-MVA-024) ; le Jour 28 correspond à quatre semaines après la vaccination par IMVAMUNE® ; TSC = taux de séroconversion ; ² Ensemble d'analyse intégral (*Full Analysis Set*, FAS) ;

Immunogénicité à long terme chez l'être humain

Comme montré ci-dessous, des données limitées sont actuellement disponibles concernant l'immunogénicité à long terme sur une période de 24 mois après la primo-vaccination de sujets non vaccinés à l'aide d'IMVAMUNE® :

Tableau 5 : Immunogénicité à long terme chez l'être humain

Mois	N	ELISA		PRNT	
		TSC % (IC à 95 %)	TMG (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TMG (IC à 95 %)
2	178	98,9 (96,0–99,9)	328,7 (288,5–374,4)	86,0 (80,0–90,7)	34,0 (26,4–43,9)
6	178	73,0 (65,9–79,4)	27,9 (20,7–37,6)	65,2 (57,7–72,1)	7,2 (5,6–9,4)
24*	92	71,7 (61,4–80,6)	23,3 (15,2–35,9)	5,4 (1,8–12,2)	1,3 (1,0–1,5)

ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay* (test immuno-enzymatique) ; TMG = titre moyen géométrique ; N = nombre de sujets dans le groupe d'étude indiqué ; PRNT = *plaque reduction neutralisation test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; TSC = taux de séroconversion ;

* représente les taux de séropositivité

Dose de rappel

Deux études cliniques ont montré qu'IMVAMUNE® peut renforcer une réponse « mémoire » immunologique préexistante induite soit par des vaccins antivarioliques déjà autorisés administrés longtemps auparavant, soit par le vaccin IMVAMUNE® administré deux ans auparavant.

Tableau 6 : Dose de rappel

Primo-vaccination		N	Jour 0 ¹		N	Jour 7 ¹		Jour 14 ¹	
	ELISA		S+ %	TMG		S+ %	TMG	S+ %	TMG
Deux doses d'IMVAMUNE®		92	72	23	75	100	738	100	1 688
Vaccin antivariolique déjà autorisé		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT		S+ %	TMG		S+ %	TMG	S+ %	TMG
Deux doses d'IMVAMUNE®		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Vaccin antivariolique déjà autorisé		200	77	22	195	-	-	98	190

¹ Le Jour 0 correspond au jour du rappel de vaccination à l'aide d'IMVAMUNE® (avant l'administration du rappel) ; les Jours 7 et 14 correspondent à une ou deux semaine(s) après le rappel de vaccination à l'aide d'IMVAMUNE® ; N = nombre de sujets dans le groupe d'étude indiqué ; ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay* (test immuno-enzymatique) ; PRNT = *plaque reduction neutralisation test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; S+ = taux de séropositivité ; TMG = titre moyen géométrique.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le virus de la variole n'étant plus présent à l'état naturel, l'efficacité clinique d'un vaccin antivariolique ne peut pas être directement démontrée chez l'être humain dans la mesure où cela n'est pas possible et où il ne serait pas éthique d'exposer des personnes à une infection variolique artificielle (exposition provoquée). Par conséquent, l'efficacité clinique a été déduite d'après des études non cliniques à l'aide d'expositions provoquées chez des modèles animaux, ainsi que par des études cliniques qui ont comparé les réponses immunitaires induites par IMVAMUNE® aux réponses induites par les vaccins antivarioliques déjà autorisés.

Données de pharmacologie non clinique

Les propriétés pharmacodynamiques d'IMVAMUNE® ont été évaluées chez la souris et chez des primates non humains (PNH). Le virus de la variole, agent responsable de la variole chez l'être humain, appartient à la famille des orthopoxvirus, qui comprend un certain nombre de poxvirus très proches, tels que le virus de la variole de la souris (virus de l'ectromélie [ECTV]), le virus de la variole bovine (« cowpox virus »), le virus de la variole simienne (« monkeypox virus » [MPXV]) et le virus de la vaccine (VV). Il a été clairement établi que l'exposition à l'un des poxvirus fournit une protection contre certains des autres membres de la famille des orthopoxvirus et, de fait, la variole a été éradiquée à la suite d'une campagne de vaccination mondiale à l'aide de diverses souches de VV, comme la souche Lister/Elstree ou la souche New York City Board of Health (par ex., Dryvax®).

Les données d'efficacité chez l'animal ont été générées à l'aide de quatre modèles animaux distincts qui ont été développés tout spécialement pour démontrer l'efficacité d'IMVAMUNE® par comparaison avec les vaccins antivarioliques classiques.

Deux études sur des PNH, avec exposition provoquée au MPXV à dose létale par voie systémique (IV) ou respiratoire (IT), ont démontré les points suivants :

- Une vaccination unique par IMVAMUNE® (1×10^8 U.Inf) induit un pic de réponse immunitaire comparable (anticorps et lymphocytes T) à celui observé avec le vaccin ACAM2000™ chez les singes cynomolgus. L'utilisation d'IMVAMUNE® en primo-vaccination/rappel (« prime-boost ») a induit un pic de réponse des anticorps plus élevé (selon les tests ELISA et PRNT) que le vaccin ACAM2000™.
- La vaccination, unique ou primo-vaccination/rappel, par IMVAMUNE® (1×10^8 U.Inf) a induit une efficacité comparable à celle du vaccin ACAM2000™ et a protégé les PNH contre une maladie grave associée à l'exposition provoquée au MPXV à dose létale (par voie IV ou IT).
- Aucune différence n'a été observée au niveau des charges virales sanguines, des pertes de poids ou des scores cliniques associés entre les animaux ayant reçu une vaccination unique ou une primo-vaccination/rappel par IMVAMUNE® et les animaux traités à l'aide du vaccin ACAM2000™ à la suite d'une exposition provoquée au MPXV à dose létale (par voie IV ou IT).

Deux modèles murins, avec exposition provoquée à dose létale par voie intranasale (IN) au VV de la souche Western Reserve (WR) ou ECTV, très proche de l'infection variolique chez l'être

humain, ont été utilisés pour tester l'efficacité du vaccin. Les résultats observés dans ces études ont démontré les points suivants :

- Une vaccination unique par IMVAMUNE® induit une réponse immunitaire (anticorps et lymphocytes T) comparable à celle induite par les vaccins antivarioliques classiques (Elstree, Dryvax® et ACAM2000™).
- Chez les souris exposées (par voie IN) à 50 fois la dose murine létale à 50 % (DML₅₀) de VV-WR, une vaccination unique par IMVAMUNE® induit une protection comparable à celle conférée par les vaccins antivarioliques classiques (Elstree, Dryvax® et ACAM2000™).
- De même, la vaccination par IMVAMUNE® induit une solide protection chez les souris exposées (par voie IN) à des doses létales d'ECTV (58 fois à 580 fois la DML₅₀).
- Dans les trois à quatre jours qui suivent une vaccination unique par IMVAMUNE®, les souris sont protégées contre l'exposition (IN) à une dose létale (50 fois la DML₅₀) de VV-WR, tandis que les animaux vaccinés à l'aide de vaccins antivarioliques classiques (p. ex., Dryvax®) ne sont protégés que dix à quatorze jours plus tard.
- Une vaccination unique par IMVAMUNE® peut induire une protection chez les animaux immunodéprimés le jour même de l'exposition létale à l'ECTV. IMVAMUNE® peut protéger tous les animaux lorsqu'il est administré deux jours après l'exposition provoquée (post-exposition) à une dose létale d'ECTV⁽¹⁾.
- Une corrélation inverse a été observée entre la séroconversion (selon le test ELISA) et les titres pulmonaires de VV à la suite d'une exposition au VV-WR à dose létale, ce qui semble indiquer que la réponse des anticorps peut constituer un bon facteur prédictif de protection. Une corrélation a été notée entre la séroconversion basée sur le test ELISA et la capacité à prédire la protection chez le modèle murin d'exposition provoquée au VV-WR. À la dose optimale d'IMVAMUNE® (1 x 10⁸ U.Inf) ou à une dose dix fois inférieure, une corrélation a également été établie entre la séroconversion basée sur le test PRNT et la protection.

Données de pharmacologie clinique

Une comparaison directe des réponses immunitaires (tests ELISA et PRNT) chez l'être humain par rapport à un vaccin antivariolique autorisé (par ex., Dryvax®) a fourni un moyen de déduction de l'efficacité, en prenant en compte les réponses comparatives basées sur les tests ELISA et PRNT qui ont été observées dans des études d'exposition provoquée chez l'animal. Ces études d'exposition provoquée à dose létale chez l'animal menées chez deux espèces ont mis en évidence une protection chez la souris et les PNH, en utilisant un vaccin antivariolique classique (p. ex., Dryvax® ou ACAM2000™) comme comparateur. Des données d'immunogénicité complémentaires obtenues chez l'être humain apportent des éléments supplémentaires pour étayer l'efficacité clinique, à savoir :

- La capacité d'IMVAMUNE® à renforcer une immunité préexistante chez les sujets déjà vaccinés (tests ELISA et PRNT) peut être considérée comme un élément étayant l'efficacité clinique, comme cela a été démontré pour le vaccin ACAM2000™. Le renforcement de la réponse immunitaire chez les sujets ayant déjà reçu un vaccin antivariolique d'efficacité prouvée avait permis d'établir que le vaccin ACAM2000™ pouvait fournir une protection contre la variole dans cette population. Le même effet a été démontré pour IMVAMUNE® dans deux vastes essais cliniques de phase II (POX-MVA-005 et POX-MVA-011) menés chez des sujets déjà vaccinés : IMVAMUNE® a induit une forte réponse à la vaccination de

rappel (tests ELISA et PRNT) chez des sujets sains et des sujets infectés par le VIH qui avaient déjà reçu un vaccin antivariolique d'efficacité prouvée.

- Une dose unique d'IMVAMUNE[®], chez des sujets non vaccinés, induit une mémoire durable des lymphocytes B qui peut être renforcée jusqu'à atteindre des taux d'anticorps identiques à ceux des sujets vaccinés selon le protocole standard (deux doses d'IMVAMUNE[®]) : deux ans après la primo-vaccination par une ou deux dose(s) d'IMVAMUNE[®], la réponse « mémoire » (tests ELISA et PRNT) à une dose de rappel unique d'IMVAMUNE[®] est rapide (dans les sept jours), plus forte que la réponse primaire (> 2,5 fois) et comparable à celle observée chez des personnes ayant reçu précédemment un vaccin antivariolique autorisé d'efficacité prouvée (étude POX-MVA-023).
- Une étude de phase I (POX-MVA-002) réalisée à l'époque où Dryvax[®] était encore autorisé aux États-Unis et où son utilisation dans les essais cliniques était permise a démontré que les réponses immunitaires à leur pic et à long terme (tests ELISA et PRNT) induites par IMVAMUNE[®] étaient comparables à celles induites par Dryvax[®] chez des sujets sains non vaccinés.
- Dans la même étude de phase I, la vaccination antérieure de sujets sains non encore vaccinés à l'aide de deux doses d'IMVAMUNE[®] a empêché ou atténué la prise vaccinale à la suite d'une vaccination ultérieure par Dryvax[®], comme l'indique l'absence ou la réduction significative des rougeurs/gonflements, du temps de cicatrisation et des titres de VV dans la pustule cutanée. La prévention et/ou l'atténuation de la lésion associée à Dryvax[®] a été historiquement associée à une immunité préexistante contre les infections varioliques, acquise soit par le biais d'une ou plusieurs vaccination(s) antérieure(s) à l'aide de vaccins antivarioliques classiques, soit à l'occasion d'une infection antérieure par la variole.
- IMVAMUNE[®] a induit des titres d'anticorps neutralisants contre le virus de la variole qui étaient comparables à ceux des sujets vaccinés par Dryvax[®]. L'évaluation *in vitro* du pic de réponse sérique dans l'étude POX-MVA-002 a montré que la réponse immunitaire déclenchée par IMVAMUNE[®], mesurée d'après la capacité à neutraliser le virus de la variole (test PRNT), était comparable à celle obtenue avec Dryvax[®]. De plus, des titres de 90 % à des niveaux de dilution sérique > 1:160 ont été observés uniquement avec IMVAMUNE[®] et non avec Dryvax[®].
- Une étude rétrospective a démontré la comparabilité des taux d'anticorps totaux (test ELISA) et neutralisants (test PRNT) induits par la vaccination par IMVAMUNE[®] chez des sujets sains non vaccinés. Les réponses observées dans deux études cliniques (POX-MVA-005 et POX-MVA-011) ont été comparées aux réponses obtenues dans cinq études parrainées par les organismes NIH/DMID et menées avec les vaccins Dryvax[®]/Wetvax.
- Dans une étude de phase III (POX-MVA-013), l'homogénéité de trois lots consécutifs de MVA-BN en matière d'immunogénicité humorale a été démontrée (équivalence du TMG selon le test PRNT).
- Dans dix-sept essais cliniques terminés, IMVAMUNE[®] a fait la preuve de sa capacité à induire une rapide et puissante réponse immunitaire particulière à la vaccine. Les populations étudiées incluaient des sujets sains non encore vaccinés ou déjà vaccinés, ainsi que des sujets présentant des contre-indications à l'utilisation des vaccins antivarioliques classiques, comme des patients infectés par le VIH-1 et des patients atteints de DA. Les critères d'évaluation de l'immunogénicité utilisés dans ces études (taux de séroconversion et TMG selon les tests ELISA et PRNT) étaient fondés sur la mise en évidence historique (épidémiologique et immunologique) d'une corrélation entre la présence d'une réponse immunitaire mesurable

contre les orthopoxvirus et l'apparition d'une prise vaccinale et/ou d'une protection, indiquant donc que cette réponse permet probablement de prédire un bénéfice clinique.

TOXICOLOGIE

L'innocuité et la toxicité d'IMVAMUNE® ont été évaluées dans des études en administration répétée chez le rat et le lapin. Des études sur le développement embry-fœtal (segment II) ont été menées chez le rat et le lapin, et une étude de la toxicité sur le développement périnatal et postnatal (segment III) a été effectuée chez le rat. La tolérance locale d'IMVAMUNE® a été évaluée dans le cadre des études de toxicologie en administration répétée.

Tableau 7 : Aperçu des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Posologie (U.Inf)	Calendrier/durée
Toxicité en administration répétée	Rats / souche CrI:CD(SD)	Sous-cutanée	$4,9 \times 10^8$	quatre administrations sur 22 jours
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	$4,9 \times 10^8$	deux administrations à huit jours d'intervalle
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois administrations sur 42 jours
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois administrations sur 42 jours
Toxicité sur la reproduction et le développement	Rats / souche CrI(Wi)BR-Wistar	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	deux vaccinations à deux semaines d'intervalle
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois vaccinations à deux semaines d'intervalle
	Rats / souche CrI(Wi)BR-Wistar	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois vaccinations à deux semaines d'intervalle

IMVAMUNE® n'a provoqué aucune toxicité potentiellement mortelle et aucune modification délétère indiquant une toxicité directe pour les organes cibles n'a été observée sur le plan des signes cliniques, de l'ophtalmologie, de la chimie clinique, des analyses d'urine, de l'évaluation globale des tissus, de la pesée des organes ou de l'évaluation histopathologique des tissus lorsque le vaccin a été administré à des rats et à des lapins à des doses allant jusqu'à $4,9 \times 10^8$ U.Inf et à une fréquence allant jusqu'à quatre administrations sur une période de 42 jours. La dose de $4,9 \times 10^8$ U.Inf correspond à environ cinq fois (en valeur absolue) et 20 à 200 fois (sur la base de mg/kg) la dose préconisée chez l'être humain (à savoir 1×10^8 U.Inf d'IMVAMUNE® ; protocole de vaccination à deux doses).

L'évaluation des paramètres hématologiques n'a fait apparaître aucun signe d'effets immunotoxiques.

La tolérance locale a été évaluée dans des études de biodistribution ainsi que dans des études de toxicologie en administration répétée. Les seules observations cliniques rapportées ont été un gonflement et une rougeur au point d'injection.

Dans des études de toxicité sur le développement, IMVAMUNE® (jusqu'à 1×10^8 U.Inf ; dose maximale testée) n'a engendré aucun effet indésirable sur la gestation, la lactation et le comportement maternel chez les femelles et sur le développement comportemental/fonctionnel de la progéniture (génération F1) des rates et des lapines traitées. Aucun effet indésirable sur le développement embryo-fœtal n'a été observé lors de l'administration d'IMVAMUNE® quatorze jours avant la détection positive du sperme (Jour -14) et le jour de la détection positive du sperme (Jour 0) chez les rates et 14 jours avant la positivité du sperme (Jour -14), le jour de la positivité du sperme (Jour 0 de la gestation) et au Jour 14 de la gestation chez les lapines. La vaccination par IMVAMUNE® a donné lieu à une réponse solide, dépendante de la dose, des anticorps chez les mères et a conféré une immunité passive à leurs portées, confirmant ainsi que cette espèce est un modèle animal pertinent pour tester la toxicité. Globalement, les études non cliniques n'ont révélé aucun signe de toxicité périnatale ou de tératogénicité d'IMVAMUNE®.

Aucune étude particulière n'a été réalisée chez les animaux juvéniles.

Les résultats de l'étude de la toxicité montrent qu'IMVAMUNE® induit des effets indésirables réversibles et attendus d'un vaccin.

RÉFÉRENCES

- 1 Samuelsson, C., Hausmann, J., Lauterbach, H., Schmidt, M., Akira, S., Wagner, H., Chaplin, P., Suter, M., O'Keeffe, M., and Hochrein, H. (2008). Survival of lethal poxvirus infection in mice depends on TLR9, and therapeutic vaccination provides protection. *J Clin Invest* 118, 1776-1784.
- 2 Damon I, Davidson W, Hughes C, Olson V, Smith S, Holman R, Frey S, Newman F, Belshe R, Yan L and Karem K. (2009) Evaluation of smallpox vaccines using variola neutralization. *J.Gen.Virol.* (Pt 8):1962-1966.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

IMVAMUNE[®]

Vaccin antivariolique – virus modifié de la vaccine Ankara–BN[®] (vivant atténué, non réplicatif)

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CETTE DROGUE NOUVELLE EN CAS D'URGENCE POUR LA VACCINATION ANTIVARIOLIQUE SUR LA BASE DE TESTS CLINIQUES LIMITES CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Santé Canada a autorisé la vente d'IMVAMUNE en se basant sur les tests cliniques limités menés chez des humains en vertu du Règlement sur l'utilisation des drogues nouvelles en cas d'urgence. Cette autorisation s'appuie sur l'évaluation par Santé Canada des données cliniques et non cliniques de qualité disponibles. Santé Canada estime que le profil avantages/risques d'IMVAMUNE est favorable pour une immunisation active contre la variole chez les personnes qui présentent une contre-indication aux autres vaccins antivarioliques approuvés.

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché d'IMVAMUNE, Santé Canada a demandé au promoteur de s'engager à mener certaines activités post-commercialisation. Le respect de ces engagements, ainsi que l'actualisation des renseignements relatifs aux données cliniques et non cliniques de qualité, seront surveillés de façon continue par Santé Canada.

L'utilisation de ce vaccin est exclusivement réservée au gouvernement canadien.

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

Pourquoi IMVAMUNE[®] est-il utilisé ?

\$ IMVAMUNE[®] est un vaccin qui aide à protéger contre la variole.

\$ IMVAMUNE[®] est indiqué chez les personnes âgées de 18 ans et plus qui présentent une contre-indication aux autres vaccins antivarioliques déjà autorisés. Il peut s'agir notamment de personnes qui :

- sont infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (taux de CD4 $\geq$ 200 cellules/ μ l) ;
- sont atteintes de dermatite atopique.

Comment IMVAMUNE® agit-il ?

IMVAMUNE® est utilisé pour la vaccination (immunisation active) contre le virus de la variole. IMVAMUNE® active votre système immunitaire pour aider à vous protéger contre la variole. IMVAMUNE® ne contient pas le virus de la variole et ne risque pas de propager ou de provoquer la variole.

Quels sont les ingrédients d'IMVAMUNE® ?

Ingrédients médicinaux : Vaccin antivariolique – virus modifié de la vaccine Ankara–BN® (vivant atténué, non répliquatif)

Ingrédients non médicinaux : Chlorure de sodium

Trométamol

Traces de gentamicine et traces résiduelles d'ADN et de protéines des cellules hôtes

Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la Partie I de la monographie du produit.

IMVAMUNE® est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Suspension injectable, au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf de MVA-BN®/dose

N'utilisez pas IMVAMUNE® si :

\$ vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans.

Les personnes qui se trouvent dans les situations suivantes doivent discuter de la vaccination avec leur médecin pour obtenir des conseils sur une vaccination sûre ou les autres mesures préventives possibles pour éviter une infection par la variole :

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes présentant de la fièvre (température supérieure à 38,5 °C)
- Personnes présentant des allergies à la substance active ou à l'un des excipients (voir les ingrédients)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IMVAMUNE®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

\$ si vous êtes ou pensez être enceinte ou si vous allaitez ;

\$ si vous avez la moindre allergie connue ;

\$ si vous avez de la fièvre ou pensez que vous pourriez avoir de la fièvre.

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

Comment prendre IMVAMUNE® :

Le vaccin doit être administré en une dose unique par injection sous la peau.

IL NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉ PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

Dose habituelle :

La primo-vaccination est composée de deux doses de 0,5 ml administrées selon le calendrier suivant :

Première dose : Jour 0

Seconde dose : 28 jours après la première dose

Votre médecin vous indiquera si vous avez ou non besoin d'une dose de rappel.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Dose oubliée :

Veillez à recevoir une vaccination complète, c'est-à-dire les deux injections. Dans le cas contraire, vous risqueriez de ne pas être complètement protégé(e) contre la maladie. Si vous manquez une injection, contactez votre médecin pour convenir d'un nouveau rendez-vous.

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

En prenant IMVAMUNE®, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Comme tous les vaccins, IMVAMUNE® peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Le choc anaphylactique est un événement rare, mais très grave. Bien qu'aucun cas n'ait été observé au cours du développement clinique d'IMVAMUNE®, ce type d'événement est susceptible de se produire avec tout vaccin injectable. Les réactions allergiques provoquent des symptômes dans de nombreuses régions du corps, mais commencent souvent par des picotements ou un gonflement autour de la bouche et des lèvres. Un gonflement peut se produire au niveau du visage et du cou et la respiration peut devenir difficile. Les battements de cœur s'accroissent et peuvent être irréguliers. Une éruption cutanée, une urticaire ou une rougeur de la peau peuvent apparaître et une diarrhée est possible. Si ces symptômes apparaissent, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés au cours d'études cliniques. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été des réactions au point d'injection. La plupart des effets indésirables signalés sont d'intensité légère à modérée et se résorbent sans intervention dans les sept jours qui suivent la vaccination.

Les effets secondaires très courants (signalés chez au moins une personne sur dix) ont été :

Douleurs, rougeurs, gonflement, durcissement ou démangeaison au point d'injection

Fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, nausées

Les effets secondaires courants (signalés chez au moins une personne sur 100, mais moins d'une personne sur dix) ont été :

Coloration anormale, nodule, ecchymose au point d'injection, frissons, fièvre, extrémités douloureuses, douleurs articulaires ou perte d'appétit.

Les effets secondaires peu courants (signalés chez au moins une personne sur 1 000, mais moins d'une personne sur 100) ont été :

Sensation de chaleur, saignements, irritation, desquamation, inflammation, altération de la sensibilité ou réaction au point d'injection.

Gonflement dans la région axillaire, bouffées de chaleur, douleurs axillaires, douleur thoracique, vertiges, altération de la sensibilité, raideurs musculo-squelettiques, mal de dos, douleurs dans le cou, éruption cutanée, prurit, dermatite, coloration anormale de la peau, diarrhée, vomissements, bouche sèche, mal de gorge, symptômes pseudo-grippaux, toux, troubles du sommeil, augmentation cliniquement non pertinente des enzymes cardiaques, augmentation des enzymes hépatiques, diminution du nombre de globules blancs, diminution du volume plaquettaire moyen, contusion, infection du nez et de la gorge, infection des voies respiratoires supérieures ou augmentation passagère du volume des ganglions lymphatiques.

Les effets secondaires rares (signalés chez moins d'une personne sur 1 000) ont été :

Éruption cutanée, anesthésie, sécheresse, altération des mouvements ou vésicules au point d'injection.

Faiblesse, sensation de malaise, syndrome pseudo-grippal, œdèmes périphériques, migraine, sensations au niveau des nerfs périphériques, contractures musculaires, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, urticaire, ecchymoses, augmentation de la transpiration, sueurs nocturnes, nodule sous-cutané, œdème angioneurotique, douleurs abdominales, palpitations cardiaques, sinusite, coloration rose des yeux, grippe, augmentation du nombre de globules blancs ou vertige.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE Œdème angioneurotique (gonflement du visage, de la bouche et de la gorge)		✓	✓

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

Signalement des effets secondaires soupçonnés avec vaccins

À l'intention du grand public :

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

À l'intention des professionnels de la santé :

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

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

Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018

Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931

Par courrier électronique : caefi@phac-aspc.gc.ca

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

Conservation :

Conserver au congélateur à $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, à $-50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou à $-80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La date de péremption dépend de la température de conservation.

Peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum avant l'utilisation.

Une fois décongelé, le flacon ne doit pas être recongelé.

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

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'IMVAMUNE® :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada ; le site Web du fabricant <http://www.bavarian-nordic.com>, ou en téléphonant au +45-3326-8383.

Le présent dépliant a été rédigé par Bavarian Nordic A/S.

Dernière révision : 06 avril 2017