

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMVANEX suspension injectable

Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient :

Virus vivant modifié de la vaccine Ankara – Bavarian Nordic<sup>1</sup>, minimum  $5 \times 10^7$  U. Inf.\*

\*unités infectantes

<sup>1</sup>Produit sur des cellules d'embryons de poulet

Ce vaccin contient des traces résiduelles de protéines de poulet, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension de couleur jaune pâle à blanche, laiteuse.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active contre la variole, la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'utilisation de ce vaccin doit se faire conformément aux recommandations officielles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Primovaccination (personnes non précédemment vaccinées contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine) :

Une première dose de 0,5 ml doit être administrée à une date donnée.

Une seconde dose de 0,5 ml doit être administrée au minimum 28 jours après la première dose, voir rubriques 4.4 et 5.1.

Rappel de vaccination (personnes précédemment vaccinées contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine) :

Il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer le moment approprié pour les doses de rappel. Si une dose de rappel est jugée nécessaire, administrer une dose unique de 0,5 ml, voir rubriques 4.4 et 5.1.

#### Populations particulières :

Les patients immunodéprimés (par ex., personnes infectées par le VIH, patients sous traitement immunosuppresseur) qui ont été précédemment vaccinés contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine doivent recevoir deux doses de rappel. La seconde dose de rappel doit être administrée au moins 28 jours après la première dose de rappel.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMVANEX chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

L'injection du vaccin doit se faire par voie sous-cutanée, de préférence dans le haut du bras.

Pour les instructions concernant l'administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux résidus présents à l'état de traces (protéines de poulet, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

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

#### Hypersensibilité et anaphylaxie

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique après administration du vaccin.

#### Maladies concomitantes

La vaccination doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère ou d'une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fébricule ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

#### Recommandations générales

IMVANEX ne doit pas être administré par injection intravasculaire.

#### Limites de l'efficacité du vaccin

L'efficacité protectrice d'IMVANEX contre la variole, la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine n'a pas été étudiée chez l'être humain, voir rubrique 5.1.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être induite chez toutes les personnes vaccinées.

Il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer le moment approprié pour les doses de rappel.

Une vaccination antérieure par IMVANEX peut modifier la réponse cutanée (« prise ») à l'administration ultérieure d'un vaccin antivariolique capable de se répliquer, avec pour conséquence une prise réduite ou absente, voir rubrique 5.1.

#### Personnes atteintes de dermatite atopique

Les personnes atteintes de dermatite atopique ont développé davantage de symptômes locaux et généraux après la vaccination (voir rubrique 4.8).

#### Personnes immunodéprimées

Des données ont été obtenues chez des patients infectés par le VIH avec une numération des lymphocytes CD4  $\geq 100$  cellules/ $\mu$ l et  $\leq 750$  cellules/ $\mu$ l. Une réponse immunitaire plus faible a été observée chez les patients infectés par le VIH par rapport aux sujets sains (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible concernant la réponse immunitaire vis-à-vis d'IMVANEX chez les autres personnes immunodéprimées.

Deux doses d'IMVANEX administrées à 7 jours d'intervalle ont induit des réponses immunitaires plus faibles et une réactogénicité locale légèrement plus importante que deux doses administrées à 28 jours d'intervalle. Par conséquent, les intervalles entre les doses inférieurs à 28 jours doivent être évités.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction avec d'autres vaccins ou médicaments n'a été réalisée. Par conséquent, l'administration concomitante d'IMVANEX et d'autres vaccins doit être évitée. L'administration concomitante du vaccin et d'immunoglobulines, y compris le VIG (Vaccinia Immune Globulin), n'a pas été étudiée et doit être évitée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses suivies jusqu'à terme) sur l'utilisation d'IMVANEX chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'IMVANEX pendant la grossesse. L'administration d'IMVANEX pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices potentiels sont supérieurs à tout risque potentiel pour la mère et le fœtus.

#### Allaitement

On ne sait pas si IMVANEX est excrété dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'IMVANEX pendant l'allaitement. L'administration d'IMVANEX pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si les bénéfices potentiels sont supérieurs à tout risque potentiel pour la mère et le bébé.

#### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni chez les femelles ni chez les mâles.

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

On ne dispose pas d'informations concernant l'effet d'IMVANEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 sont susceptibles d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (par ex., sensations vertigineuses).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'IMVANEX a été évaluée lors de 20 essais cliniques au cours desquels 5 261 personnes non vaccinées par le virus de la vaccine ont reçu deux doses d'au moins  $5 \times 10^7$  U. Inf. à quatre semaines d'intervalle et 534 personnes précédemment vaccinées par le virus de la vaccine et avec IMVANEX ont reçu une dose de rappel unique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques étaient des réactions au site d'injection et des réactions systémiques couramment observées après une vaccination ; ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et ont disparu sans traitement dans les sept jours suivant la vaccination.

Les fréquences des effets indésirables décrits après chaque dose de vaccin (1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> ou dose de rappel) ont été similaires.

##### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des essais cliniques sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

**Tableau 1 : Effets indésirables décrits lors des essais cliniques réalisés avec IMVANEX (n = 7 082 sujets)**

| 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<br>Infection des voies respiratoires supérieures | Sinusite<br>Grippe<br>Conjonctivite      |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | -                             | -                                    | Lymphadénopathie   | -  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition          | -                             | Troubles de l'appétit                | -  | -  |
| Affections psychiatriques                           | -                             | -                                    | Troubles du sommeil  | -  |

| <b>Classe de système d'organes MedDRA</b>               | <b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>   | <b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>   | <b>Peu fréquent (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>   | <b>Rare (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>   |
|---|---|--|---|--|
| Affections du système nerveux                           | Céphalées   | -  | Sensations vertigineuses<br>Paresthésies  | Migraine<br>Neuropathie sensitive périphérique<br>Somnolence   |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe                | -   | -  | -   | Vertige  |
| Affections cardiaques                                   | -   | -  | -   | Tachycardie  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | -   | -  | Douleur pharyngolaryngée<br>Rhinite<br>Toux   | Douleurs oro-pharyngées  |
| Affections gastro-intestinales                          | Nausées   | -  | Diarrhée<br>Vomissements  | Sécheresse buccale<br>Douleur abdominale   |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | -   | -  | Éruption cutanée<br>Prurit<br>Dermatite   | Urticaire<br>Décoloration de la peau<br>Hyperhidrose<br>Ecchymoses<br>Sueurs nocturnes<br>Nodule sous-cutané<br>Œdème de Quincke |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Myalgies  | Douleur dans les extrémités<br>Arthralgies   | Raideur musculo-squelettique  | Dorsalgie<br>Douleur dans le cou<br>Spasmes musculaires<br>Douleur musculo-squelettique<br>Faiblesse musculaire                  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleur au site d'injection<br>Érythème au site d'injection<br>Gonflement au site d'injection<br>Induration au site d'injection | Frissons<br>Nodule au site d'injection<br>Décoloration au site d'injection<br>Hématome au site d'injection | Gonflement au niveau des aisselles<br>Malaise<br>Hémorragie au site d'injection<br>Irritation au site d'injection | Douleur axillaire<br>Desquamation au site d'injection<br>Inflammation au site d'injection<br>Paresthésie 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)  |
|---|---------------------------------------|---|--|---|
|   | Prurit au site d'injection<br>Fatigue | Chaleur au site d'injection                       | Bouffées vasomotrices<br>Douleur thoracique  | Réaction au site d'injection<br>Éruption cutanée au site d'injection<br>Œdème périphérique<br>Asthénie<br>Anesthésie au site d'injection<br>Sécheresse au site d'injection<br>Altération de la mobilité au site d'injection<br>Syndrome pseudo-grippal<br>Vésicules au site d'injection |
| Investigations  | -                                     | Élévation de la température corporelle<br>Pyrexie | Élévation de la troponine I<br>Élévation des enzymes hépatiques<br>Diminution de la numération leucocytaire<br>Diminution du volume plaquettaire moyen | Élévation de la numération leucocytaire   |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | -                                     | -   | -  | Contusion   |

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### 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.

#### Éruption cutanée

IMVANEX peut provoquer des éruptions cutanées localisées ou plus étendues. Les éruptions cutanées après vaccination (cas associés observés chez 0,4 % des sujets) avec IMVANEX ont tendance à survenir dans les premiers jours qui suivent la vaccination, sont d'intensité légère à modérée et disparaissent généralement sans séquelles.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été décrit.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin, autres vaccins antiviraux, Code ATC : J07BX

#### Efficacité chez l'animal

Les études sur les primates non humains (PNH) ont démontré que la vaccination avec IMVANEX induisait une réponse immunitaire et une efficacité protectrice comparables à celles conférées par les vaccins antivarioliques classiques utilisés pour éradiquer la variole et protégeait les PNH contre la maladie sévère associée à l'épreuve d'inoculation létale du virus de la variole simienne. Comme dans le cas des vaccins antivarioliques classiques, une réduction significative de la mortalité et de la morbidité (charge virale, perte de poids, nombre de lésions varioliques, etc.) par rapport aux animaux témoins non vaccinés a été démontrée chez les PNH vaccinés avec IMVANEX.

Les études sur la souris ont démontré que la vaccination avec IMVANEX protégeait les souris contre le risque létal du virus de la vaccine répliatif.

#### Immunogénicité

#### **Taux de séroconversion à la vaccine chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés par le virus de la vaccine**

Les personnes non vaccinées par le virus de la vaccine comprenaient des sujets sains, ainsi que des personnes infectées par le VIH et atteintes de dermatite atopique. Ils ont reçu 2 doses d'IMVANEX à 4 semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion chez des personnes non vaccinées par le virus de la vaccine étaient définis sur la base de l'apparition de titres d'anticorps de la vaccine supérieurs ou égaux à la valeur seuil du test après administration de deux doses d'IMVANEX. Les taux de séroconversion déterminés par les tests ELISA et PRNT ont été les suivants :

**Tableau 2 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés par le virus de la vaccine**

| TSC - ELISA              |                    |                    | Jour 7/14 <sup>1</sup>  | Jour 28 <sup>1</sup>    | Jour 42 <sup>1</sup> |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Étude                    | État de santé      | n                  | TSC %<br>(IC à 95 %)    | TSC %<br>(IC à 95 %)    | TSC %<br>(IC à 95 %) |
| POX-MVA-005 <sup>2</sup> | Sujets sains       | 183                | 70,9<br>(63,7-77,4)     | 88,9<br>(83,4-93,1)     | 98,9<br>(96,0-99,9)  |
| POX-MVA-008 <sup>3</sup> | Sujets sains       | 194                | 12,5<br>(8,1-18,2)      | 85,4<br>(79,6-90,1)     | 98,5<br>(95,5-99,7)  |
|                          | Dermatite atopique | 257                | 22,9<br>(17,8-28,6)     | 85,4<br>(80,5-89,5)     | 97,3<br>(94,5-98,9)  |
| POX-MVA-009 <sup>4</sup> | Sujets sains       | 66                 | 69,7<br>(57,1-80,4)     | 72,2<br>(60,4-83,0)     | 96,8<br>(89,0-99,6)  |
| POX-MVA-011 <sup>2</sup> | Sujets sains       | 88                 | 29,6<br>(20,0-40,8)     | 83,7<br>(74,2-90,8)     | 98,7<br>(93,1-100)   |
|                          | VIH                | 351                | 29,2<br>(24,3-34,5)     | 67,5<br>(62,1-72,5)     | 96,2<br>(93,4-98,0)  |
| POX-MVA-013 <sup>2</sup> | Sujets sains       | 2 119 <sup>6</sup> | Sans objet <sup>5</sup> | Sans objet <sup>5</sup> | 99,7<br>(99,4-99,9)  |

**Tableau 3 : Taux de séroconversion déterminés par PRNT chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés par le virus de la vaccine**

| TSC - PRNT               |                    |                    | Jour 7/14 <sup>1</sup>  | Jour 28 <sup>1</sup>    | Jour 42 <sup>1</sup> |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Étude                    | État de santé      | n                  | TSC %<br>(IC à 95 %)    | TSC %<br>(IC à 95 %)    | TSC %<br>(IC à 95 %) |
| POX-MVA-005 <sup>2</sup> | Sujets sains       | 183                | 45,1<br>(37,7-52,6)     | 56,7<br>(49,1-64,0)     | 89,2<br>(83,7-93,4)  |
| POX-MVA-008 <sup>3</sup> | Sujets sains       | 194                | 5,4<br>(2,6-9,8)        | 24,5<br>(18,6-31,2)     | 86,6<br>(81,0-91,1)  |
|                          | Dermatite atopique | 257                | 5,6<br>(3,1-9,3)        | 26,8<br>(21,4-32,7)     | 90,3<br>(86,0-93,6)  |
| POX-MVA-009 <sup>4</sup> | Sujets sains       | 66                 | 12,1<br>(5,4-22,5)      | 10,6<br>(4,4-20,6)      | 82,5<br>(70,9-90,9)  |
| POX-MVA-011 <sup>2</sup> | Sujets sains       | 88                 | 11,1<br>(5,2-20,0)      | 20,9<br>(12,9-31,0)     | 77,2<br>(66,4-85,9)  |
|                          | VIH                | 351                | 15,7<br>(11,9-20,1)     | 22,5<br>(18,1-27,4)     | 60,3<br>(54,7-65,8)  |
| POX-MVA-013 <sup>2</sup> | Sujets sains       | 2 119 <sup>6</sup> | Sans objet <sup>5</sup> | Sans objet <sup>5</sup> | 99,8<br>(99,5-99,9)  |

<sup>1</sup> Le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après la première dose d'IMVANEX (analyse effectuée au jour 7 uniquement pour les études POX-MVA-008 et POX-MVA-011 ; première analyse après vaccination pour l'étude POX-MVA-005 réalisée au jour 14) ; le jour 28 correspond à 4 semaines après la première dose d'IMVANEX ; le jour 42 correspond à 2 semaines après la seconde dose d'IMVANEX ; TSC = taux de séroconversion ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse; ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène <sup>2</sup> Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS, Full Analysis Set) (pour l'étude POX-MVA-013 : analyse de l'immunogénicité) ; <sup>3</sup> Analyse per protocole (PP) ; <sup>4</sup> Taux de séropositivité ; <sup>5</sup> Aucun échantillon prélevé pour l'analyse de l'immunogénicité ; <sup>6</sup> groupes 1-3 combinés.

*Taux de séroconversion à la vaccine chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisés contre le virus de la vaccine*

La séroconversion chez les personnes précédemment immunisées contre le virus de la vaccine était définie sur la base d'une augmentation d'un facteur deux au moins des titres initiaux après une vaccination unique par IMVANEX.

**Tableau 4 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisés contre le virus de la vaccine**

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

**Tableau 5 : Taux de séroconversion déterminés par PRNT chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisés contre le virus de la vaccine**

| TSC - PRNT               |               |     | Jour 0 <sup>1</sup> | Jour 7/14 <sup>1</sup> | Jour 28 <sup>1</sup> | Jour 42 <sup>1</sup> |
|--------------------------|---------------|-----|---------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| Étude                    | État de santé | n   | TSC %               | TSC % (IC à 95 %)      | TSC % (IC à 95 %)    | TSC % (IC à 95 %)    |
| POX-MVA-005 <sup>2</sup> | Sujets sains  | 200 | -                   | 78,5<br>(72,2-84,0)    | 69,8<br>(63,0-76,1)  | Sans objet           |
| POX-MVA-024 <sup>2</sup> | Sujets sains  | 61  | -                   | 73,8<br>(60,9-84,2)    | 71,2<br>(57,9-82,2)  | Sans objet           |
| POX-MVA-011 <sup>2</sup> | Sujets sains  | 9   | -                   | 75,0<br>(34,9-96,8)    | 62,5<br>(24,5-91,5)  | 85,7<br>(42,1-99,6)  |
|                          | VIH           | 131 | -                   | 46,0<br>(37,0-55,1)    | 59,7<br>(50,5-68,4)  | 75,6<br>(67,0-82,9)  |

<sup>1</sup> Le jour 0 correspond au jour de la vaccination avec IMVANEX ; le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après vaccination avec IMVANEX (première analyse après vaccination au jour 7 pour l'étude POX-MVA-011 et au jour 14 pour les études POX-MVA-005 et POX-MVA-024) ; le jour 28 correspond à 4 semaines après la vaccination avec IMVANEX ; TSC = taux de séroconversion ; <sup>2</sup> Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS) ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse; ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène.

#### Immunogénicité à long terme à la vaccine chez l'être humain

Des données limitées sur l'immunogénicité à long terme couvrant une période de 24 mois après la primovaccination avec IMVANEX chez les personnes non vaccinées par le virus de la vaccine sont actuellement disponibles, comme spécifié ci-dessous :

**Tableau 6 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA et PRNT chez les sujets sains non vaccinés par le virus de la vaccine sur une période de 24 mois**

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

ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène ; MGT= moyenne géométrique du titre ; n = nombre de sujets dans le groupe expérimental concerné ; PRNT = *plaque reduction neutralization test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; TSC = taux de séroconversion .

\* représente le taux de séropositivité

#### Dose de rappel

Deux études cliniques ont montré qu'IMVANEX est à même de stimuler une réponse immunologique à la vaccine en présence d'une mémoire immunitaire préexistante induite soit par un vaccin antivariolique homologué administré longtemps auparavant, soit deux ans après IMVANEX.

**Tableau 7 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA et PRNT après une dose de rappel**

| Primo-immunisation              |      | N   | Jour 0 <sup>1</sup> |      | N   | Jour 7 <sup>1</sup> |      | Jour 14 <sup>1</sup> |       |
|---------------------------------|------|-----|---------------------|------|-----|---------------------|------|----------------------|-------|
|                                 |      |     | ELISA               | S+ % |     | MGT                 | S+ % | MGT                  | S+ %  |
| 2 doses d'IMVANEX               |      | 92  | 72                  | 23   | 75  | 100                 | 738  | 100                  | 1 688 |
| Vaccin antivariolique homologué |      | 200 | 79                  | 39   | 195 | -                   | -    | 98                   | 621   |
|                                 | PRNT |     | S+ %                | MGT  |     | S+ %                | MGT  | S+ %                 | MGT   |
| 2 doses d'IMVANEX               |      | 92  | 5,4                 | 1    | 75  | 92                  | 54   | 99                   | 125   |
| Vaccin antivariolique homologué |      | 200 | 77                  | 22   | 195 | -                   | -    | 98                   | 190   |

<sup>1</sup> Le jour 0 correspond au jour du rappel de vaccination avec IMVANEX (avant le rappel) ; les jours 7 et 14 correspondent à 1 ou 2 semaine(s) après le rappel de vaccination avec IMVANEX ; N = nombre de sujets dans le groupe expérimental concerné ; ELISA = *test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène* ; PRNT = *plaque reduction neutralization test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; S+ = taux de séropositivité ; MGT = moyenne géométrique du titre.

#### Immunogénicité et atténuation de la prise du vaccin ACAM2000 chez des sujets sains

IMVANEX a été comparé au vaccin ACAM2000 (un vaccin antivariolique vivant atténué de « deuxième génération » produit sur culture cellulaire et bénéficiant d'une AMM aux États-Unis) dans le cadre d'un essai clinique de non-infériorité randomisé, en ouvert, chez des adultes en bonne santé (personnel militaire américain) âgés de 18 à 42 ans qui n'avaient jamais reçu de vaccin antivariolique (étude POX-MVA-006).

Au total, 433 sujets ont été randomisés selon un ratio de 1/1 en vue de recevoir soit deux doses d'IMVANEX suivies d'une dose unique d'ACAM2000 à quatre semaines d'intervalle, soit une dose unique d'ACAM2000. Le vaccin ACAM2000 a été administré par scarification.

Le premier critère d'évaluation primaire conjoint portait sur la comparaison des réponses en anticorps neutralisants spécifiques à la vaccine lors des visites au pic de concentration (au jour 42 après la première vaccination pour IMVANEX chez les sujets ayant reçu deux doses conformément au calendrier de vaccination standard et au jour 28 pour le vaccin ACAM2000). IMVANEX a induit un pic de la moyenne géométrique du titre (MGT) des anticorps neutralisants de 153,5 (n = 185 ; IC à 95 % : 134,3 ; 175,6), soit une valeur non inférieure à la MGT de 79,3 (n = 186 ; IC à 95 % : 67,1 ; 93,8) obtenue après l'administration d'ACAM2000 par scarification.

Le second critère d'évaluation primaire conjoint a évalué si la vaccination par IMVANEX (n = 165) avant administration d'ACAM2000 entraînait une atténuation de la réaction cutanée à ACAM2000 (n = 161) telle que mesurée d'après la surface de lésion maximale en mm<sup>2</sup>. Au jour 13-15, la surface de lésion maximale médiane a été de 75 mm<sup>2</sup> (IC à 95 % : 69,0 ; 85,0) chez les sujets ayant reçu le vaccin ACAM2000, et de 0,0 (IC à 95 % : 0,0 ; 2,0) chez ceux ayant reçu IMVANEX.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IMVANEX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention de la variole, de la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine par immunisation active contre l'infection par le virus de la variole, le virus de la variole du singe et l'affection due à l'infection par le virus de la vaccine et la maladie de la vaccine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, tolérance locale, fertilité chez les femelles, toxicité embryo-fœtale et postnatale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Trométamol  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans à  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$   
5 ans à  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$   
5 ans à  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il avait été précédemment conservé à une température de  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , le vaccin peut être conservé à l'obscurité entre  $2^{\circ}\text{C}$  et  $8^{\circ}\text{C}$  pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

Ne pas recongeler un flacon qui a été décongelé.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au congélateur (à  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  ou à  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$  ou à  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ ). La date de péremption dépend de la température de conservation.

S'il avait été précédemment conservé à une température de  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , le vaccin peut être conservé à court terme au réfrigérateur entre  $2^{\circ}\text{C}$  et  $8^{\circ}\text{C}$  pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

0,5 mL de suspension dans un flacon (en verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyle).

Boîte de 20 flacons unidoses.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le flacon doit avoir atteint une température comprise entre 8°C et 25°C avant utilisation. Tourner délicatement le flacon pendant au moins 30 secondes avant utilisation.

La suspension doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant utilisation. Si le flacon est endommagé ou si la présence de particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique sont observées, éliminer le vaccin.

Prélever une dose de 0,5 ml dans une seringue pour injection.

Chaque flacon est à usage unique.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bavarian Nordic A/S  
Philip Heymans Allé 3  
DK-2900 Hellerup  
Danemark

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/855/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 31 juillet 2013

Date du dernier renouvellement : 23 avril 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES  
POST-AUTORISATION CONCERNANT  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ  
CONDITIONNELLE SOUS DES CIRCONSTANCES  
EXCEPTIONNELLES**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danemark

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danemark

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, la mesure suivante :

| Description  | Date   |
|--|--|
| <p>Afin d'assurer un contrôle adéquat de la sécurité et de l'efficacité, le demandeur devra réaliser l'étude suivante pour recueillir des données sur l'utilisation d'IMVANEX à titre de vaccin prophylactique et/ou sur son utilisation en cas de réémergence de la variole circulante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude d'efficacité post-autorisation non interventionnelle (PAES) POX-MVA-039 : Étude de sécurité et d'efficacité post-autorisation, observationnelle, non interventionnelle, concernant la vaccination prophylactique par IMVANEX suite à la réémergence d'infections par la variole circulante.</li> </ul>   | <p>Rapports d'avancement à soumettre annuellement dans le cadre de chaque demande de réévaluation annuelle</p> |
| <p>Afin d'assurer un contrôle adéquat de la sécurité et de l'efficacité, le demandeur devra réaliser l'étude suivante pour recueillir des données sur l'utilisation d'IMVANEX à titre de vaccin prophylactique et/ou sur son utilisation en cas de réémergence de la variole du singe circulante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude d'efficacité post-autorisation non interventionnelle (PAES) : Étude de sécurité et d'efficacité post-autorisation observationnelle, non interventionnelle, concernant la vaccination prophylactique avec IMVANEX suite à la (ré)émergence d'infections par la variole du singe circulante. L'étude doit commencer le plus tôt possible après le début de l'épidémie.</li> </ul> | <p>Rapports d'avancement à soumettre annuellement dans le cadre de chaque demande de réévaluation annuelle</p> |

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE DE 20 FLACONS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IMVANEX suspension injectable  
Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 dose (0,5 mL) contient un titre d'au moins  $5 \times 10^7$  U. Inf. (U. Inf. = unités infectantes)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Trométamol  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension injectable.

20 flacons unidoses.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.  
Décongeler à température ambiante (15°C - 25°C). Tourner délicatement pendant au moins 30 secondes.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (-20°C ± 5°C) :  
EXP (-50°C ± 10°C) :  
EXP (-80°C ± 10°C) :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au congélateur (à  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  ou à  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$  ou à  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ ), à l'abri de la lumière. La date de péremption dépend de la température de conservation. Pour plus d'informations sur la décongélation, la durée et les conditions de conservation, voir la notice.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bavarian Nordic A/S  
Philip Heymans Allé 3  
DK-2900 Hellerup  
Danemark

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/855/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

IMVANEX suspension injectable  
Vaccin antivariolique et anti-variole du singe  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (-20°C) :

EXP (-50°C) :

EXP (-80°C) :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 dose (0,5 mL)

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### IMVANEX suspension injectable

Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'IMVANEX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on ne vous administre IMVANEX
3. Comment IMVANEX est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMVANEX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'IMVANEX et dans quels cas est-il utilisé ?

IMVANEX est un vaccin utilisé pour prévenir l'infection par le virus de la variole, de la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine, chez l'adulte.

Lors de l'administration du vaccin, le système immunitaire (le système de défense naturel de l'organisme) de la personne vaccinée produit sa propre protection sous la forme d'anticorps dirigés contre le virus de la variole, le virus de la variole du singe et les virus de la vaccine.

IMVANEX ne contient pas de virus de la variole, de virus de la variole du singe ni de virus de la vaccine, et ne risque pas de propager ou de provoquer la variole, la variole du singe ni l'infection par la vaccine ou la maladie de la vaccine.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on ne vous administre IMVANEX ?

##### **Vous ne devez pas recevoir IMVANEX :**

- si vous êtes allergique ou si vous avez présenté dans le passé une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (listés dans la rubrique 6) ou aux protéines de poulet, à la benzonase, à la gentamicine ou à la ciprofloxacine, qui peuvent être présentes en très faible quantité dans le vaccin.

#### **Avvertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir IMVANEX :

- si vous souffrez de dermatite atopique (voir rubrique 4).
- si vous êtes infecté(e) par le VIH ou si vous souffrez d'une autre pathologie ou suivez un traitement qui affaiblit le système immunitaire.

L'efficacité protectrice d'IMVANEX contre la variole, la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine n'a pas été étudiée chez l'être humain.

En cas de maladie associée à une température élevée, votre médecin reportera la vaccination jusqu'à ce que votre condition s'améliore. La présence d'une infection mineure, comme un rhume, ne devrait pas nécessiter le report de la vaccination. Toutefois, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre infirmière.

Il est possible qu'IMVANEX ne protège pas totalement toutes les personnes vaccinées.

Une vaccination antérieure par IMVANEX peut modifier la réponse cutanée (« prise ») à l'administration ultérieure d'un vaccin antivariolique capable de se répliquer, avec pour conséquence une prise réduite ou absente.

### **Autres médicaments ou vaccins et IMVANEX**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin. L'utilisation de ce vaccin pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée. Néanmoins, votre médecin évaluera si le bénéfice potentiel en termes de prévention de la variole, de la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine est supérieur aux risques potentiels pour vous et votre fœtus/bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune information n'est disponible concernant les effets d'IMVANEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est cependant possible, si vous ressentez l'un des effets indésirables cités à la rubrique 4, que certains d'entre eux puissent affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (par ex., étourdissements).

### **IMVANEX contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment IMVANEX est-il administré ?**

Ce vaccin peut vous être administré que vous ayez ou non été précédemment vacciné(e) contre la variole.

Le vaccin sera injecté sous la peau, de préférence dans le haut du bras, par votre médecin ou un(e) infirmier/ère. Le vaccin ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin.

### **Si vous n'avez jamais été vacciné(e) contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine :**

- Vous recevrez deux injections.
- La seconde injection sera administrée au moins 28 jours après la première.
- Veillez à suivre le cycle complet de vaccination de deux injections.

### **Si vous avez été précédemment vacciné(e) contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine :**

- Vous recevrez une injection.

- Si votre système immunitaire est affaibli, vous recevrez deux injections, la seconde au moins 28 jours après la première.

### **Si vous manquez un rendez-vous pour votre injection d'IMVANEX**

Si vous manquez une injection prévue, contactez votre médecin ou infirmier/ère pour convenir d'un autre rendez-vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

Contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants :

- difficultés à respirer
- sensations vertigineuses
- gonflement du visage et du cou

Ces symptômes pourraient être le signe d'une réaction allergique grave.

### **Autres effets indésirables**

Si vous présentez déjà une dermatite atopique, il est possible que vous présentiez des réactions cutanées localisées plus marquées (telles que rougeur, gonflement et démangeaisons) et d'autres symptômes généraux (tels que maux de tête, douleurs musculaires, nausées ou fatigue), ainsi qu'une poussée ou une aggravation de votre maladie de peau.

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont des réactions au site d'injection. La majorité d'entre eux sont d'intensité légère à modérée et disparaissent dans les sept jours sans traitement.

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, avertissez votre médecin.

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- maux de tête,
- douleurs musculaires,
- nausées,
- fatigue,
- douleur, rougeur, gonflement, induration ou démangeaisons au site d'injection.

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- frissons,
- fièvre,
- douleurs articulaires, douleurs dans les extrémités,
- perte d'appétit,
- grosseur, décoloration, hématome ou chaleur au site d'injection.

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- infection du nez et de la gorge, infection des voies respiratoires supérieures,
- gonflement des ganglions lymphatiques,
- troubles du sommeil,

- sensations vertigineuses, sensations anormales au niveau de la peau,
- raideur musculaire,
- mal de gorge, écoulement nasal, toux,
- diarrhée, vomissements,
- éruption cutanée, démangeaisons, inflammation de la peau,
- hémorragie, irritation,
- gonflement au niveau des aisselles, malaise, bouffées de chaleur, douleur thoracique,
- élévation des mesures de laboratoire de la fonction cardiaque (telles que la troponine I), élévation des enzymes hépatiques, diminution du nombre de globules blancs, diminution du volume plaquettaire moyen.

**Rare** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- infection des sinus,
- grippe,
- rougeur et gêne dans l'œil,
- urticaire,
- décoloration de la peau,
- transpiration,
- hématome sur la peau,
- sueurs nocturnes,
- grosseur sous la peau,
- mal de dos,
- douleur dans le cou,
- crampes musculaires,
- douleur musculaire,
- faiblesse musculaire,
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts,
- accélération des battements du cœur,
- douleurs dans l'oreille et la gorge,
- douleur abdominale,
- sécheresse buccale,
- vertige,
- migraine,
- trouble nerveux provoquant faiblesse, picotement ou engourdissement,
- somnolence,
- desquamation, inflammation, sensations anormales au niveau de la peau, réaction au site d'injection, éruption cutanée, engourdissement, sécheresse, altération de la mobilité, vésicules au site d'injection,
- faiblesse,
- syndrome pseudo-grippal,
- gonflement du visage, de la bouche et de la gorge,
- élévation du nombre de globules blancs,
- hématome.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver IMVANEX**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur (à  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  ou à  $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$  ou à  $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ ). La date de péremption dépend de la température de conservation. Ne pas recongeler le vaccin lorsque celui-ci a été décongelé. Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il avait été précédemment conservé à une température de  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , le vaccin peut être conservé à l'obscurité entre  $2^{\circ}\text{C}$  et  $8^{\circ}\text{C}$  pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient IMVANEX**

Une dose (0,5 mL) contient :

La substance active est le virus vivant modifié de la vaccine Ankara – Bavarian Nordic<sup>1</sup>, minimum  $5 \times 10^7$  U. Inf.\*

\* unités infectantes

<sup>1</sup> Produit sur des cellules embryonnaires de poulet

Les autres composants sont : trométamol, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

Ce vaccin contient des traces résiduelles de protéines de poulet, de benzonase, de gentamicine et de ciprofloxacine.

### **Comment se présente IMVANEX et contenu de l'emballage extérieur**

Après décongélation du vaccin congelé, IMVANEX se présente sous la forme d'une suspension injectable de couleur jaune pâle à blanche, laiteuse.

IMVANEX est fourni sous forme de suspension injectable dans un flacon (0,5 mL).

IMVANEX est disponible en boîte de 20 flacons unidoses.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bavarian Nordic A/S

Philip Heymans Allé 3

DK-2900 Hellerup

Danemark

tél. +45 3326 8383

e-mail regulatory@bavarian-nordic.com

#### **Fabricant**

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10A,

3490 Kvistgaard

Danemark

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

**Instructions de préparation et d'administration du vaccin :**

Le flacon doit atteindre une température comprise entre 8°C et 25°C avant utilisation. Tourner délicatement avant utilisation. Inspecter visuellement la suspension avant administration. En cas de présence de particules et/ou d'aspect anormal, le vaccin doit être éliminé.

Chaque flacon est à usage unique.

Prélever une dose de 0,5 mL dans une seringue pour injection.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il avait été précédemment conservé à une température de  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , le vaccin peut être conservé à l'obscurité entre 2°C et 8°C pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

Ne pas recongeler le vaccin lorsque celui-ci a été décongelé.

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