

# EMERGENT®

MONOGRAPHIE DU PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

## ACAM2000®

Vaccin antivariolique (virus de la vaccine, vivant)

Préparation lyophilisée pour scarification percutanée seulement à l'aide d'une aiguille bifurquée

2,5 à 12,5 x 10<sup>5</sup> unités formatrices de plaques (UFP) par dose (2,5 µL)

Groupe pharmacothérapeutique : Autres vaccins antiviraux

Classification thérapeutique (code ATC) : J07BX01

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE NOUVEAU MÉDICAMENT POUR USAGE EXCEPTIONNEL POUR PERMETTRE L'IMMUNISATION ACTIVE CONTRE LA VARIOLE DES PERSONNES PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ D'INFECTION PAR LA VARIOLE EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

Fabriqué par :  
Emergent Product Development Gaithersburg Inc.  
300 Professional Drive  
Gaithersburg (MD) 20879

Date d'approbation initiale :  
5 déc 2023

Importé par :  
Emergent BioSolutions Canada Inc.  
155 Innovation Drive  
Winnipeg, MB, Canada R3T 5Y3

Numéro de contrôle de la présentation : 270800

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.	[AAAA-MM]
-------------	-----------

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

### TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>ACAM2000®</b> .....	<b>4</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.7 Enfants .....	4
1.8 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	6
Entreposage après la reconstitution : .....	6
4.4 Administration .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	13

	Myocardite et péricardite signalées dans les essais cliniques sur le vaccin ACAM2000 .....	16
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	16
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	16
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	17
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	17
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	18
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
10.1	Mode d'action .....	18
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.2.1	Réponse cutanée .....	19
10.2.2	Anticorps neutralisants et réponses immunitaires cellulaires .....	24
10.2.3	Excrétion du virus .....	24
10.3	Pharmacocinétique.....	24
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>25</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	26
14.2	Résultats de l'étude.....	29
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	31
14.4	Immunogénicité.....	31
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>32</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>32</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>33</b>

# ACAM2000®

Vaccin antivariolique (virus de la vaccine, vivant)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE NOUVEAU MÉDICAMENT POUR USAGE EXCEPTIONNEL POUR PERMETTRE L'IMMUNISATION ACTIVE CONTRE LA VARIOLE DES PERSONNES PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ D'INFECTION PAR LA VARIOLE EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

DNUE

### 1 INDICATIONS

ACAM2000 vaccin antivariolique (virus de la vaccine, vivant) est indiqué pour l'immunisation active contre la variole chez les personnes présentant un risque élevé d'infection par le virus de la variole.

#### 1.7 Enfants

**Enfants (≤ 16 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du vaccin ACAM2000 n'ont pas été étudiées dans les groupes d'âge allant de la naissance à l'âge de 16 ans (section 7.1.3).

#### 1.8 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du vaccin ACAM2000 ont été évaluées chez 353 sujets âgés de 56 à 82 ans ayant déjà été vaccinés contre la variole, y compris 74 sujets âgés ≥ 65 ans. Les données étaient insuffisantes pour déterminer si les sujets âgés répondent différemment ou non par rapport aux sujets plus jeunes (section 7.1.4).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Il y a très peu de contre-indications absolues à ce vaccin chez les personnes présentant un risque élevé d'infection par la variole. Le risque de complications graves de la vaccination doit être soupesé par rapport aux risques liés à une infection potentiellement mortelle par la variole (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### Déficit immunitaire grave

Le vaccin ACAM2000 contient le virus vivant répliquatif de la vaccine et son administration aux personnes immunodéprimées ou immunodéficientes peut entraîner des complications liées au virus de la vaccine, y compris des issues fatales.

Les personnes qui présentent un déficit immunitaire important et qui sont peu susceptibles de tirer des bienfaits du vaccin ACAM2000 ne devraient pas recevoir celui-ci. Il peut s'agir de personnes ayant subi ou sur le point de subir une greffe de moelle osseuse ou des personnes présentant un déficit immunitaire primaire ou acquis nécessitant d'être isolées.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des cas présumés de myocardite et/ou de péricardite ont été observés après la primovaccination chez des adultes en bonne santé (à un taux approximatif de 5,7 pour 1 000; IC à 95 % : 1,9 à 13,3) recevant le vaccin ACAM2000.
- Des cas d'encéphalite, d'encéphalomyélite, d'encéphalopathie, de vaccine progressive (vaccine nécrosante), de vaccine généralisée, d'infections cutanées graves liées à la vaccine, d'érythème multiforme majeur (y compris le syndrome de Stevens-Johnson), d'eczéma vaccinatium, entraînant des séquelles permanentes, parfois fatales, de même que des morts fœtales, sont survenus après la primovaccination ou la revaccination antivariolique par vaccins à virus vivant de la vaccine.
- Une infection oculaire accidentelle (vaccine oculaire) peut entraîner des complications oculaires, notamment une kératite et une cicatrice dans la cornée menant à la cécité.

Ces risques, y compris les risques d'incapacité grave et/ou de décès, sont plus élevés chez les vaccinés présentant les affections suivantes (ou se trouvant dans les circonstances suivantes) :

- Maladie cardiaque ou antécédents de maladie cardiaque
- Maladie oculaire active actuellement traitée par des stéroïdes topiques au moment de la vaccination
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis, y compris les troubles nécessitant des médicaments immunosuppresseurs
- Présence ou antécédents d'eczéma ou de dermite atopique, ou cas actif d'autres affections cutanées exfoliatives
- Nourrissons de moins de 12 mois
- Grossesse ou allaitement

ACAM2000 contient le virus de la vaccine vivant, lequel peut être transmis aux personnes ayant des contacts étroits avec le vacciné; les risques chez ces personnes sont les mêmes que ceux indiqués pour les vaccinés.

Le risque de complications graves de la vaccination doit être soupesé par rapport aux risques liés à une infection potentiellement mortelle par la variole. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements.

## DNUE 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Administrer le vaccin ACAM2000 seulement après avoir reçu une formation sur la façon sûre et efficace d'administrer le vaccin par voie percutanée (scarification). Le vaccin ACAM2000 ne doit pas être injecté par voie intradermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse. S'assurer que les sujets ne présentent aucune contre-indication au produit (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS). Remettre à chaque patient le Guide du médicament approuvé avant d'administrer le vaccin.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

**Première dose :** la primovaccination consiste en une administration unique. Après la reconstitution de la préparation lyophilisée, une gouttelette (0,0025 ml) du vaccin ACAM2000 est administrée par voie percutanée (scarification) au moyen de 15 piqûres avec une aiguille bifurquée. Chaque dose de 0,0025 ml de virus de la vaccine (vivant) contient 2,5 à 12,5 x 10<sup>5</sup> unités formatrices de plaques.

**Dose de rappel :** Aucune donnée d'essais cliniques n'est disponible au sujet d'une revaccination. Veuillez vous reporter aux lignes directrices nationales (Guide canadien d'immunisation) pour en savoir plus.

#### 4.3 Reconstitution

Le vaccin ACAM2000 est reconstitué en ajoutant 0,3 ml de diluant au flacon contenant le vaccin lyophilisé. **Remarque : le volume de 0,3 ml de diluant ne représente pas la totalité du contenu du flacon de diluant. Le vaccin ACAM2000 doit être reconstitué uniquement avec 0,3 ml du diluant fourni.**

- Retirer le flacon de vaccin de son lieu d'entreposage réfrigéré et le porter à la température ambiante avant sa reconstitution.
- Retirer les opercules étanches amovibles et les essuyer avec un tampon d'alcool isopropylique, puis les laisser sécher complètement.
- Utiliser une technique aseptique et une seringue stérile de 1 ml munie d'une aiguille de calibre 25 x 5/8 po (fournie) pour prélever 0,3 ml de diluant, et transférer tout le contenu de la seringue dans le flacon du vaccin.
- Remuer doucement pour mélanger en évitant le plus possible tout contact du produit avec le bouchon en caoutchouc.
- Le vaccin reconstitué doit être un liquide translucide à légèrement laiteux, d'incolore à couleur jaune paille, exempt de particules étrangères. Inspecter visuellement le vaccin reconstitué à l'affût de signes de décoloration ou de particules avant l'administration. En cas de particules ou d'une décoloration, ne pas utiliser le vaccin et jeter le flacon de façon sécuritaire.

**Tableau 1 Reconstitution du vaccin ACAM2000**

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par ml
Flacon de verre de 3 ml	0,3 ml	0,25 ml (100 doses)	Après la reconstitution, chaque flacon renferme environ 100 doses de 0,0025 ml de virus de la vaccine (vivant) contenant 2,5 à 12,5 x 10 <sup>5</sup> unités formatrices de plaques.

#### Entreposage après la reconstitution :

Après la reconstitution, administrer le vaccin ACAM2000 dans les 8 heures suivantes si ce dernier est conservé à la température ambiante (20 à 25 °C ou 68 à 77 °F).

Entreposer le vaccin ACAM2000 reconstitué inutilisé au réfrigérateur (2 à 8 °C ou 36 à 46 °F) jusqu'à 30 jours, après quoi il doit être jeté comme déchet présentant un risque biologique. Réduire au minimum l'exposition du vaccin reconstitué à la température ambiante pendant les séances de vaccination en le plaçant au réfrigérateur ou sur de la glace entre les administrations au patient (voir 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT).

#### **4.4 Administration**

Porter des gants chirurgicaux ou protecteurs lors de la préparation et l'administration du vaccin afin d'éviter tout contact avec la peau, les yeux ou les muqueuses.

Le vaccin reconstitué doit être à la température ambiante avant d'être administré. Avant l'administration, examiner visuellement le contenu du flacon pour s'assurer de l'absence de particules et remuer doucement en évitant de laisser le produit entrer en contact avec le bouchon en caoutchouc, si nécessaire, pour dissoudre à nouveau tout précipité qui aurait pu se former.

Le site de vaccination est le haut du bras au-dessus de l'insertion du muscle deltoïde.

Aucune préparation cutanée n'est requise à moins que la peau au site de vaccination prévu soit visiblement sale, auquel cas un ou des tampons d'alcool peuvent être utilisés pour nettoyer la zone. Si de l'alcool est utilisé, il faut attendre que la peau sèche complètement afin d'éviter que le virus vivant du vaccin ne soit inactivé par l'alcool.

Retirer l'opercule du flacon du vaccin. Retirer l'aiguille bifurquée de son emballage individuel. Immerger l'extrémité bifurquée de l'aiguille dans une solution reconstituée du vaccin. L'aiguille ramassera une gouttelette du vaccin (0,0025 ml) dans la fourchette de la bifurcation. Utiliser une technique aseptique, en évitant d'insérer la partie supérieure de l'aiguille ayant été en contact avec les doigts dans le flacon de vaccin, et ne jamais replonger l'aiguille dans le flacon du vaccin après que l'aiguille ait touché la peau.

Déposer la gouttelette de vaccin sur la zone de peau propre et sèche du bras préparé pour la vaccination. L'aiguille doit être maintenue entre le pouce et le premier doigt perpendiculairement à la peau. Le poignet de la main tenant l'aiguille du vaccinateur repose sur le bras du patient. Effectuer rapidement 15 piqûres d'aiguille perpendiculairement à la peau à travers la gouttelette de vaccin pour percer la peau, dans un diamètre d'environ 5 mm. Les piqûres doivent être suffisamment vigoureuses pour qu'une goutte de sang apparaisse au site de vaccination.

Essuyer les gouttelettes excédentaires du vaccin et le sang sur la peau à l'aide d'un tampon de gaze sec, puis jeter ce dernier dans un récipient pour objets contaminés. Jeter l'aiguille dans un récipient pour objets pointus ou tranchants contaminés. Fermer le flacon du vaccin en réinsérant l'opercule en caoutchouc et remettre le flacon au réfrigérateur ou sur de la glace, à moins qu'il ne soit utilisé immédiatement pour vacciner une autre personne. (Voir le paragraphe « Entreposage après la reconstitution dans la section 4.3 Reconstitution).

Couvrir le site de vaccination avec un bandage de gaze sans trop le serrer, en utilisant du ruban adhésif de premiers soins pour le maintenir en place. Ce bandage constitue une barrière contre la propagation du virus de la vaccine. Si le vacciné est une personne qui fournit des soins directs à un ou des patients, couvrir la gaze avec une compresse semi-perméable (semi-occlusive) comme barrière supplémentaire. Les compresses semi-perméables laissent passer l'air, mais pas les fluides.

Se laver les mains avec du savon et de l'eau tiède ou des désinfectants à base d'alcool (gels ou mousses) après le contact direct avec le site de vaccination, le bandage ou les vêtements, les serviettes

ou les draps ayant pu être contaminés par le virus au site de vaccination. Cela est essentiel pour éliminer tout virus présent sur vos mains et prévenir la propagation par contact.

Mettre les bandages contaminés dans une poche plastique scellée puis jeter cette dernière.

Jeter le flacon du vaccin et son bouchon, la seringue utilisée pour le diluant, l'aiguille fenêtrée utilisée pour la reconstitution, l'aiguille bifurquée utilisée pour l'administration, et toute gaze ou tout coton entré en contact avec le vaccin dans des récipients pour objets contaminés, étanches et non perforables. Jeter ces récipients de façon appropriée.

Laver séparément les vêtements, les serviettes, la literie ou tout autre article ayant pu être entré en contact direct avec le site de vaccination ou le drainage du site, à l'eau chaude et avec un détergent et/ou de l'eau de Javel. Se laver les mains ensuite.

Ne pas utiliser un bandage qui bloque l'air du site de vaccination. La peau au site de vaccination pourrait alors se ramollir et se dégrader. Utiliser une gaze sans trop la serrer, puis fixer celle-ci avec du ruban médical, pour couvrir le site.

Ne pas mettre de pommade ou d'onguent sur le site de vaccination.

Pour l'interprétation de la réponse vaccinale, y compris les réactions cutanées attendues après la vaccination, voir 10.2.1 Réponse cutanée, Figure 1 et Figure 2.

## 5 SURDOSAGE

Aucune étude officielle n'a été menée pour évaluer les effets de doses excessives du vaccin ACAM2000.

Pour traiter un surdosage de médicament ou de drogue présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

DNUE

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

**Tableau 2 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Scarification percutanée	Préparation lyophilisée Flacon à doses multiples (après la dilution, chaque flacon contient environ 100 doses (0,0025 ml) de virus de la vaccine (vivant), 1,0 à 5,0 x 10 <sup>8</sup> UFP/ml ou 2,5 à 12,5 x 10 <sup>5</sup> UFP/dose)	Mannitol à 5 % Albumine sérique humaine (2 %) Chlorure de sodium à 0,5-0,7 % 6 à 8 mM de solution HEPES (pH de 6,5 à 7,5) Contient des traces d'antibiotiques (néomycine et polymyxine B) Glycérine à 50 % (v/v), USP Phénol à 0,25 % (v/v), USP Eau pour injection, USP

Le vaccin antivariolique ACAM2000 (virus de la vaccine, vivant) est fourni en flacons de verre translucide à doses multiples de 3 ml contenant de la poudre lyophilisée (vaccin lyophilisé). Le diluant pour le vaccin ACAM2000 (glycérine à 50 % (v/v), USP, phénol à 0,25 % (v/v), USP, et eau pour injection, USP) est fourni séparément dans des flacons de verre translucide de 3 ml contenant 0,6 ml de diluant. Les aiguilles bifurquées sont fournies dans des boîtes séparées. Des seringues à tuberculine (aiguille de calibre 25 x 5/8) sont fournies pour la reconstitution du vaccin. Les bouchons des flacons du vaccin et du diluant ne sont pas faits de latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

### Généralités

Les personnes les plus à risque de souffrir de complications graves de la vaccination sont souvent celles qui risquent le plus de mourir de la variole. Le risque de complications graves de la vaccination doit être soupesé par rapport aux risques liés à une infection potentiellement mortelle par la variole.

### Complications graves et décès

Les complications graves qui peuvent survenir après la primovaccination ou la revaccination contre la variole par le virus vivant de la vaccine comprennent les suivantes : myocardite et/ou péricardite, encéphalite, encéphalomyélite, encéphalopathie, vaccine progressive (vaccine nécrosante), vaccine généralisée, infections cutanées graves liées à la vaccine, érythème multiforme majeur (y compris le syndrome de Stevens-Johnson), eczéma vaccinatium et mort fœtale chez les femmes enceintes. Ces complications peuvent, dans quelques rares cas, entraîner une incapacité grave, des séquelles neurologiques permanentes et la mort. Les mêmes complications peuvent survenir chez les personnes non vaccinées qui sont entrées en contact avec des personnes vaccinées.

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) peut aider les médecins à diagnostiquer et à prendre en charge les patients soupçonnés de complications de la vaccination contre la variole (virus de la vaccine). L'immunoglobuline (humaine) intraveineuse contre le virus de la vaccine (VIGIV), CNJ-016<sup>MC</sup> est indiquée pour traiter certaines complications de la vaccination antivariolique par le virus vivant de la vaccine.

Les médecins qui doivent utiliser le vaccin CNJ-016<sup>MC</sup> ou d'autres antiviraux ou qui nécessitent des renseignements supplémentaires doivent communiquer avec le Centre de mesures et d'interventions d'urgence de l'ASPC au 1-800-545-7661 ou au 613-952-7940, ou par courriel à l'adresse phac-aspc.hpoc-cops@canada.ca.

### **Cardiovasculaire**

Une myocardite ou une péricardite aiguë présumée, symptomatique (avec douleur thoracique, élévation des enzymes cardiaques, dont la troponine, ou anomalies de l'ECG) ou asymptomatique, a été signalée chez 5,7 sujets pour 1 000 adultes en bonne santé après la primovaccination par le vaccin ACAM2000 dans les essais cliniques de phase III. Le délai moyen d'apparition de la myocardite et/ou de la péricardite présumée était de 11 jours après la vaccination, avec une plage de 9 à 20 jours, dans le programme de développement clinique du vaccin ACAM2000.

De très rares cas d'autres événements cardiaques, y compris une maladie cardiaque ischémique et une cardiomyopathie non ischémique dilatée, ont été observés après la vaccination par ACAM2000.

Par conséquent, les personnes atteintes d'une maladie cardiaque connue, ou présentant des antécédents de myopéricardite, myocardite, infarctus du myocarde, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, douleur thoracique ou essoufflement à l'effort, accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire, pourraient courir un plus grand risque d'événements cardiovasculaires indésirables après la vaccination par ACAM2000. Les personnes qui présentent trois facteurs de risque ou plus de maladie coronaire ischémique, tels une hypercholestérolémie, de l'hypertension, un diabète sucré, un parent de premier degré (par exemple la mère, le père ou le frère ou la sœur) ayant reçu un diagnostic de maladie cardiaque avant l'âge de 50 ans, ou qui fument actuellement, courent également un risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables.

On conseille aux professionnels de la santé d'envisager la possibilité d'une myocardite et/ou d'une péricardite dans leur diagnostic différentiel en présence d'un patient se plaignant d'une douleur thoracique, d'essoufflement, de palpitations ou d'autres signes et symptômes de myocardite et/ou de péricardite après l'immunisation par le vaccin ACAM2000. Une consultation en cardiologie pour la prise en charge et le suivi devrait être envisagée.

### **Hypersensibilité**

Le vaccin ACAM2000 contient de la néomycine et de la polymyxine B. Les personnes allergiques à ces composants peuvent présenter un risque plus élevé d'événements indésirables après la vaccination. Comme pour tous les vaccins, un traitement médical et une supervision appropriés devraient toujours être disponibles pour traiter les rares cas de réactions anaphylactiques après l'administration du vaccin. Observer le sujet pour déceler toute réaction indésirable pendant 15 minutes afin d'exclure une anaphylaxie spontanée.

### **Déficit immunitaire grave**

Des infections localisées ou systémiques graves par le virus de la vaccine (vaccine progressive) peuvent survenir chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli, y compris les patients atteints de leucémie, de lymphome, de cancer généralisé, du SIDA/VIH, d'un déficit immunitaire cellulaire ou humoral, ayant subi une greffe, ou traités par radiothérapie ou des antimétabolites, des agents alkylants, des corticostéroïdes à forte dose (> 10 mg de prednisone/jour ou l'équivalent pendant ≥ 2 semaines), ou d'autres médicaments immunomodulateurs. Le vaccin est contre-indiqué chez les personnes présentant un déficit immunitaire grave (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS). Les contacts étroits (membres de la famille ou partenaires sexuels) immunodéprimés des vaccinés courent

un risque plus élevé de contracter une infection localisée ou systémique par le virus vivant de la vaccine parce que ce dernier peut leur être transmis par les vaccinés pendant la période d'excrétion virale. Il convient donc d'identifier les personnes ayant des contacts étroits avec des individus immunodéprimés et de les informer de prendre toutes mesures nécessaires pour éviter tout contact avec ces individus immunodéprimés si elles présentent des lésions vaccinales actives.

### **Neurologique**

Des événements neurologiques indésirables graves, tels une méningite, une encéphalite ou une myélite, des convulsions, et le syndrome de Guillain-Barré, la paralysie de Bell et une photophobie, ont été observés après la vaccination par ACAM2000.

### **Ophthalmologique**

Une infection accidentelle de l'œil (vaccine oculaire) peut entraîner des complications oculaires, notamment une kératite et une cicatrice dans la cornée menant à la cécité. Les patients qui utilisent des gouttes ophtalmiques corticostéroïdes peuvent présenter un risque accru de complications oculaires avec le vaccin ACAM2000.

Pour prévenir l'inoculation involontaire des yeux, se laver soigneusement les mains après avoir changé le bandage ou après tout contact avec le site de vaccination.

### **Peau**

Les personnes atteintes de troubles de la peau aigus, chroniques ou exfoliants actifs (y compris la dermatite atopique, la névrodermite et d'autres affections eczémateuses, des brûlures, l'impétigo, la varicelle-zona, l'acné simple avec lésions ouvertes, la maladie de Darier, le psoriasis, la dermite séborrhéique, l'érythrodermie, et la dermatite pustuleuse), quelle que soit la gravité de l'affection, ou les personnes qui ont des antécédents d'eczéma ou de dermatite atopique, courent un risque plus élevé de présenter un eczéma vaccinatium. Les vaccinés dont les contacts familiaux présentent de telles affections de la peau peuvent aussi courir un risque accru d'eczéma vaccinatium.

L'infection accidentelle de la peau à d'autres endroits que le site de vaccination voulu (auto-inoculation par inadvertance) est la complication la plus fréquente de la vaccination par le virus de la vaccine et peut survenir chez tout vacciné à la suite d'un traumatisme ou d'une éraflure. Les sites les plus fréquemment touchés sont le visage, le nez, la bouche, les lèvres, les organes génitaux et l'anus. Le virus de la vaccine peut également être transféré accidentellement du site d'inoculation du vacciné aux membres du ménage ou à d'autres contacts étroits (transmission par contact/secondaire).

La mesure la plus importante pour prévenir l'auto-inoculation par inadvertance et la transmission par contact de la vaccination par le virus de la vaccine est le lavage approfondi des mains après le changement du bandage ou après tout autre contact avec le site de vaccination.

Les personnes récemment vaccinées présentant des lésions actives devraient éviter tout contact étroit avec les personnes susceptibles de présenter des effets indésirables au virus de la vaccine, c'est-à-dire les personnes atteintes d'une maladie cardiaque ou d'une affection oculaire, et les personnes immunodéprimées, notamment les femmes enceintes, les nourrissons, les personnes souffrant d'eczéma et les personnes infectées par le VIH, jusqu'à ce que la croûte se soit séparée de la peau au site de vaccination. Si le contact avec ces personnes ne peut être évité, les vaccinés doivent couvrir le site de vaccination et bien se laver les mains selon la technique enseignée. Dans ce contexte, une compresse plus occlusive pourrait être utilisée. Les compresses en polyuréthane semi-perméable constituent une bonne barrière contre l'excrétion du virus de la vaccine. Toutefois, l'exsudat peut s'accumuler sous la compresse, et il faut prendre soin de prévenir la propagation virale lors du

changement de la compresse. L'accumulation de liquide sous la compresse peut accroître la macération cutanée au site de vaccination. Réduire l'accumulation d'exsudat en couvrant d'abord le site de vaccination avec un tampon de gaze sec, puis appliquer la compresse sur la gaze. Changer la compresse tous les 1 à 3 jours (voir la section 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION et la section RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Le vaccin ACAM2000 n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. Les vaccins vivants contenant le virus de la vaccine peuvent causer des lésions au fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. Des anomalies congénitales, survenant principalement au cours du premier trimestre, ont été observées après la vaccination par des vaccins antivarioliques contenant le virus vivant de la vaccine autres que le vaccin ACAM2000, bien que le risque semble faible.

Selon l'expérience historique, les autres vaccins contre la variole ont entraîné quelques cas de vaccine généralisée du fœtus et de mortinaissance prématurée et sont associés à un risque élevé de mort périnatale. Bien que la vaccination par ACAM2000 n'ait pas été étudiée chez les femmes enceintes, cinq grossesses sont survenues à la suite de la vaccination par ACAM2000 dans le cadre du programme de développement clinique en raison d'échecs de la contraception et deux de ces femmes ont avorté spontanément.

Le seul contexte dans lequel la vaccination des femmes enceintes devrait être envisagée est lorsque l'exposition à la variole est considérée comme probable. Si le vaccin ACAM2000 est utilisé pendant la grossesse, ou si le vacciné réside sous le même toit qu'une femme enceinte ou a des contacts étroits avec elle, le vacciné doit être informé du danger potentiel pour le fœtus.

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si le virus de la vaccine ou les anticorps formés contre celui-ci sont excrétés ou non dans le lait maternel. Le virus vivant de la vaccine peut être transmis par inadvertance d'une mère allaitante à son nourrisson. Les nourrissons courent un risque élevé de présenter des complications graves liées à la vaccination antivariolique par le virus vivant de la vaccine. Les personnes vaccinées qui sont en contact étroit avec des nourrissons, par exemple les mères qui allaitent, doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter la transmission accidentelle du virus vivant de la vaccine aux nourrissons.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du vaccin ACAM2000 n'ont pas été établies dans les groupes d'âge allant de la naissance à 16 ans. Avant l'éradication de la variole, on administrait systématiquement un vaccin par le virus vivant de la vaccine pendant l'enfance, ce qui prévenait efficacement la variole.

Le vaccin ACAM2000 ne devrait être administré aux enfants que s'ils courent un risque d'infection et que les avantages l'emportent sur les risques potentiels pour l'enfant. Le virus vivant de la vaccine a été occasionnellement associé à des complications graves chez les enfants, le risque le plus élevé étant chez les nourrissons de moins de 12 mois. Les personnes vaccinées qui sont en contact étroit avec des nourrissons (âgés < 12 mois), par exemple les mères qui allaitent, doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter la transmission accidentelle du virus vivant de la vaccine aux nourrissons.

#### 7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité du vaccin ACAM2000 ont été évaluées chez 353 sujets âgés de 56 à 82 ans ayant déjà été vaccinés contre la variole, y compris 74 sujets âgés  $\geq$  65 ans. Les données étaient insuffisantes pour déterminer si les sujets âgés répondent différemment ou non par rapport aux sujets plus jeunes. Aucune donnée sur l'utilisation de ce vaccin chez les sujets âgés n'a été publiée.

DNUE

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur l'innocuité du vaccin ACAM2000 proviennent de l'expérience signalée dans les essais cliniques de phase I, II et III sur le vaccin ACAM2000 et les rapports post-commercialisation. Les événements indésirables les plus fréquents comprennent l'apparition de signes et symptômes au site d'inoculation (érythème, prurit, douleur et tuméfaction), une lymphadénite, des symptômes généraux (malaise, fatigue, sensation de chaud, céphalée, frissons et tolérance à l'effort diminuée) et une myalgie. Ces effets indésirables sont moins fréquents chez les personnes revaccinées que chez celles qui reçoivent le vaccin pour la première fois.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec le vaccin ACAM2000 :

- Encéphalite, encéphalomyélite, encéphalopathie, vaccine progressive (vaccine nécrosante), vaccine généralisée, infections cutanées graves liées à la vaccine, érythème multiforme majeur (y compris le syndrome de Stevens-Johnson) et eczéma vaccinum. Une incapacité grave, des séquelles neurologiques permanentes et/ou la mort peuvent survenir.
- Myocardite et/ou péricardite, maladie cardiaque ischémique et cardiomyopathie non ischémique dilatée
- Complications oculaires, notamment une kératite et une cicatrice dans la cornée menant à la cécité
- Inoculation accidentelle d'autres sites du corps

Pour de plus amples renseignements sur la liste des points ci-dessus, voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les éruptions généralisées (érythémateuse, papulovésiculeuse et urticarienne, et folliculite non spécifique) ne sont pas rares après la vaccination contre la variole et sont présumées être des réactions d'hypersensibilité survenant chez les personnes exemptes de maladie sous-jacente. Ces éruptions sont généralement auto-limitées et nécessitent tout au plus un léger traitement, sauf chez les patients dont les affections semblent être toxiques ou qui présentent des maladies graves sous-jacentes.

Une réaction cutanée majeure au site d'inoculation, caractérisée par un érythème et une induration étendus, et une inflammation des canaux lymphatiques drainants (visible sous forme de stries), pouvant ressembler à une cellulite, demandera cependant une prise en charge robuste.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Deux essais multicentriques de phase III à répartition aléatoire et contrôlés ont évalué un total de 2 244 sujets ayant reçu le vaccin ACAM2000 et 737 sujets ayant reçu le vaccin de comparaison Dryvax contenant le virus vivant de la vaccine. L'étude 1 a été menée chez des sujets qui n'avaient jamais été vaccinés contre la variole (jamais vaccinés par le virus de la vaccine), soit des hommes (66 % et 63 % recevant le vaccin ACAM2000 et le vaccin Dryvax, respectivement) et des femmes (34 % et 37 % recevant le vaccin ACAM2000 et le vaccin Dryvax, respectivement). La majorité des sujets étaient de race blanche (76 % et 71 % recevant le vaccin ACAM2000 et le vaccin Dryvax, respectivement) et l'âge moyen était de 23 ans dans les deux groupes (plage de 18 à 30 ans). L'étude 2 a été menée chez des sujets qui avaient déjà reçu un vaccin contre la variole plus de 10 ans auparavant (déjà vaccinés), soit des hommes (50 % et 48 % recevant le vaccin ACAM2000 et le vaccin Dryvax, respectivement) et des femmes (50 % et 52 % recevant le vaccin ACAM2000 et le vaccin Dryvax, respectivement). La majorité des sujets étaient de race blanche (78 % dans les deux groupes) et l'âge moyen était de 49 ans dans les deux groupes (plage de 31 à 84 ans).

Les événements indésirables signalés par  $\geq 5$  % des sujets dans le groupe de traitement par le vaccin ACAM2000 ou dans le groupe de comparaison au cours des études de phase III sont présentés par type d'effets indésirables, par statut vaccinal au début de l'étude (jamais vaccinés par le virus de la vaccine par rapport aux personnes déjà vaccinées) et par groupe de traitement (Tableau 3). Parmi les sujets jamais vaccinés, des effets indésirables graves liés au vaccin, définis comme interférant avec les activités quotidiennes normales, ont été signalés chez 10 % des sujets du groupe vacciné par ACAM2000 et 13 % des sujets du groupe de comparaison (groupe vacciné par Dryvax). Parmi les sujets déjà vaccinés, l'incidence des effets indésirables graves liés au vaccin a été de 4 % dans les groupes vaccinés par ACAM2000 et de 6 % dans le groupe de comparaison (groupe vacciné par Dryvax).

**Tableau 3 Effets indésirables signalés par  $\geq 5\%$  des sujets dans les essais cliniques de phase III recevant le vaccin ACAM2000 ou le vaccin Dryvax**

	Vaccin ACAM2000 N = 873 n (%)	Vaccin Dryvax N = 289 n (%)	Vaccin ACAM2000 N = 1 371 n (%)	Vaccin Dryvax N = 448 n (%)
<b>Classe de systèmes d'organes/termes privilégiés de MedDRA</b>	<b>Sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine</b>		<b>Sujets déjà vaccinés</b>	
<b>Au moins 1 effet indésirable</b>	<b>864 (99)</b>	<b>288 (100)</b>	<b>1325 (97)</b>	<b>443 (99)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>515 (59)</b>	<b>204 (71)</b>	<b>302 (22)</b>	<b>133 (30)</b>
Douleur d'un ganglion lymphatique	494 (57)	199 (69)	261 (19)	119 (27)
Lymphadénopathie	72 (8)	35 (12)	78 (6)	29 (6)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>273 (31)</b>	<b>91 (31)</b>	<b>314 (23)</b>	<b>137 (31)</b>
Nausée	170 (19)	65 (22)	142 (10)	63 (14)
Diarrhée	144 (16)	34 (12)	158 (12)	77 (17)
Constipation	49 (6)	9 (3)	88 (6)	31 (7)
Vomissement	42 (5)	10 (3)	40 (3)	18 (4)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>850 (97)</b>	<b>288 (100)</b>	<b>1280 (93)</b>	<b>434 (97)</b>
Prurit au site d'injection	804 (92)	277 (96)	1130 (82)	416 (93)
Érythème au site d'injection	649 (74)	229 (79)	841 (61)	324 (72)
Douleur au site d'injection	582 (67)	208 (72)	505 (37)	209 (47)
Fatigue	423 (48)	161 (56)	468 (34)	184 (41)
Gonflement au site d'injection	422 (48)	165 (57)	384 (28)	188 (42)
Malaise	327 (37)	122 (42)	381 (28)	147 (33)
Sensation de chaud	276 (32)	97 (34)	271 (20)	114 (25)
Frissons	185 (21)	66 (23)	171 (12)	76 (17)
Tolérance à l'effort diminuée	98 (11)	35 (12)	105 (8)	50 (11)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>418 (48)</b>	<b>153 (53)</b>	<b>418 (30)</b>	<b>160 (36)</b>
Myalgie	404 (46)	147 (51)	374 (27)	148 (33)
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>444 (51)</b>	<b>151 (52)</b>	<b>453 (33)</b>	<b>174 (39)</b>
Céphalée	433 (50)	150 (52)	437 (32)	166 (37)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>134 (15)</b>	<b>40 (14)</b>	<b>127 (9)</b>	<b>42 (9)</b>
Dyspnée	39 (4)	16 (6)	41 (3)	18 (4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>288 (33)</b>	<b>103 (36)</b>	<b>425 (31)</b>	<b>139 (31)</b>
Érythème	190 (22)	69 (24)	329 (24)	107 (24)
Éruption cutanée	94 (11)	30 (10)	80 (6)	29 (6)
Remarque : tous ces effets faisaient partie d'une liste de vérification incluse dans les journaux des sujets ou soumise lors des entrevues structurées; par conséquent, ils doivent être considérés comme sollicités. Les lymphadénopathies étaient notées lors de l'examen du patient.				

## **Myocardite et péricardite signalées dans les essais cliniques sur le vaccin ACAM2000**

Dans les essais cliniques portant sur 2 983 sujets ayant reçu le vaccin ACAM2000 et 868 sujets ayant reçu le vaccin Dryvax, dix (10) cas présumés de myocardite (0,2 % [7 sur 2 983] des sujets vaccinés par ACAM2000 et 0,3 % [3 sur 868] des sujets vaccinés par Dryvax) ont été relevés. Le délai moyen d'apparition de la myocardite et/ou de la péricardite présumée était de 11 jours après la vaccination, avec une plage de 9 à 20 jours. Tous les sujets qui ont présenté ces événements cardiaques n'avaient jamais reçu de vaccin à base de virus de la vaccine. Parmi les 10 sujets, 2 ont été hospitalisés. Aucun des 8 autres cas n'a nécessité une hospitalisation ou un traitement pharmacologique. Parmi les 10 cas, 8 étaient sous-cliniques et n'ont été détectés que par les anomalies à l'ECG, avec ou sans élévations associées de la troponine cardiaque I. Tous les cas se sont résolus après 9 mois, à l'exception d'un sujet féminin dans le groupe vaccinal Dryvax, qui présentait une fraction d'éjection ventriculaire gauche légèrement anormale (à la limite de la normale) persistante à l'échocardiogramme. La meilleure estimation du risque de myocardite et de péricardite est tirée des essais cliniques de phase III sur le vaccin ACAM2000 dans lesquels on surveillait activement les myocardites et péricardites potentielles. Parmi les vaccinés n'ayant jamais reçu le virus de la vaccine, 8 cas présumés de myocardite et de péricardite ont été relevés dans les deux groupes de traitement, pour un taux d'incidence total de 6,9 pour 1 000 vaccinés (8 sur 1 162). Les taux dans les deux groupes de traitement, ACAM2000 et Dryvax, étaient semblables : 5,7 (IC à 95 % : 1,9 à 13,3) pour 1 000 vaccinés (5 cas sur 873 vaccinés) par rapport à 10,4 (IC à 95 % : 2,1 à 30,0) pour 1 000 vaccinés (3 cas sur 289 vaccinés). Aucun cas de myocardite et/ou de péricardite n'a été relevé chez les 1 819 sujets ayant déjà été vaccinés. Les séquelles à long terme de la myocardite et de la péricardite résultant de la vaccination par ACAM2000 ne sont pas connues pour le moment.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

Aucun essai clinique sur le vaccin ACAM2000 n'a été réalisé chez les nourrissons ou les enfants. Selon l'utilisation historique des vaccins antivarioliques autres que le vaccin ACAM2000 pendant l'ère de la vaccination systématique contre la variole, le risque plus élevé d'effets indésirables graves après la vaccination par le virus vivant de la vaccine était chez les nourrissons. Les personnes vaccinées qui sont en contact étroit avec des nourrissons, par exemple les mères qui allaitent, doivent prendre les précautions nécessaires pour éviter la transmission accidentelle du virus vivant de la vaccine du vaccin ACAM2000 aux nourrissons.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables peu courants signalés chez < 5 % des sujets dans les essais cliniques de phase III (sujets n'ayant jamais reçu le virus de la vaccine et sujets déjà vaccinés) comprenaient les suivants :

- Affections cardiaques : palpitations cardiaques, myocardite, tachycardie
- Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges
- Affections oculaires : irritation oculaire, douleur oculaire
- Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, douleur dentaire
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur ou gêne thoracique, fièvre, gêne au site d'injection, irritation au site d'injection, chaleur au site d'injection, réaction de photosensibilité au site d'injection, douleur
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité
- Infections et infestations : infection au site d'injection
- Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie

- Affections du système nerveux : migraine
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermite de contact, urticaire

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

##### Conclusions de l'essai clinique

Des taux élevés d'enzymes cardiaques ont été observés le jour 10 suivant la vaccination par le vaccin ACAM2000 chez < 1 % des sujets jamais vaccinés et déjà vaccinés. Les enzymes cardiaques élevées, couplées à d'autres symptômes cardiaques et/ou à un ECG anormal cliniquement significatif, évoquaient une myocardite présumée ou probable chez 3 sujets n'ayant jamais été vaccinés par le virus de la vaccine. Aucun cas de myocardite n'a été signalé chez les sujets ayant déjà été vaccinés.

#### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont tirés des données post-commercialisation du vaccin ACAM2000. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille incertaine, il est difficile d'offrir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin. Les événements indésirables sont répertoriés selon leur fréquence :

Très fréquent :  $\geq 1/10$

Fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Rare :  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Très rare :  $< 1/10\ 000$ , y compris des cas isolés

Classe de systèmes d'organes de MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections cardiaques	Très rares	Maladie cardiaque ischémique et cardiomyopathie non ischémique dilatée
Affections oculaires	Très rares	Photophobie, kératite
Affections du système immunitaire	Très rares	Hypersensibilité, lésions satellites
Infections et infestations	Très rares	Auto-inoculation post-vaccination, transmission secondaire, vaccine généralisée, encéphalite, eczéma vaccinatium, transmission d'infection par contact interpersonnel, encéphalomyélite, myélite, infection par le virus de la vaccine (vaccine oculaire), vaccine progressive, méningite, surinfection
Affections du système nerveux	Très rares	Sensation vertigineuse, paresthésie, convulsion, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rares	Rash papuleux, rash érythémateux
	Très rares	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, rash folliculaire

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions du vaccin ACAM2000 avec d'autres vaccins, médicaments, aliments ou produits à base de plantes n'ont pas été étudiées.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation avec d'autres vaccins :

Les interactions avec d'autres vaccins n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration concomitante d'autres vaccins devrait être évitée. Si l'administration concomitante avec un autre vaccin est indiquée, l'immunisation doit être effectuée sur différents membres. Afin de réduire au minimum le risque potentiel d'interactions, il est recommandé d'administrer les vaccins à base de virus tués plus de 2 semaines et les vaccins vivants 4 semaines ou plus avant ou après l'administration du vaccin ACAM2000.

### 9.3 Interactions médicament-tests de laboratoire

La vaccination par ACAM2000 peut induire des résultats faussement positifs pour la syphilis. Les résultats positifs au test RPR (test rapide de la réagine plasmatique) doivent être confirmés à l'aide d'un test plus spécifique, comme le test FTA (réaction d'immunofluorescence indirecte).

La vaccination ACAM2000 peut induire des résultats faussement négatifs temporaires au test cutané à la tuberculine (fraction protéique purifiée [PPD]) et possiblement aux tests sanguins de la tuberculose. Le test à la tuberculine devrait être reporté, si possible, un mois plus tard après la vaccination contre la variole.

DNUE

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le virus de la vaccine fait partie du même groupe taxonomique (genre Orthopoxvirus) que le virus de la variole, et l'immunité induite par le virus de la vaccine offre une protection croisée contre le virus de la variole. Le virus de la vaccine provoque une infection virale localisée de l'épiderme au site d'inoculation, des tissus cutanés et sous-cutanés environnants et des ganglions lymphatiques drainants. Le virus peut temporairement circuler dans le sang et infecter le système réticulo-endothélial et d'autres tissus. Les cellules de Langerhans dans l'épiderme sont des cibles spécifiques pour la réplication initiale du virus. La formation d'une pustule (« cavitaire » ou « crevassée ») au site d'inoculation confirme l'immunité protectrice. Le virus se réplique dans les cellules et les antigènes viraux sont présentés au système immunitaire. Les anticorps neutralisants et les cellules B et T produisent la mémoire immunitaire à long terme. On ignore le taux minimum d'anticorps neutralisants assurant une protection contre la variole, mais on sait que plus de 95 % des personnes primovaccinées produisent des anticorps neutralisants ou des anticorps inhibant l'hémagglutination contre le virus de la vaccine.

Le vaccin ACAM2000 ne contient pas de virus de la variole et ne peut propager ni causer la variole.

## **10.2 Pharmacodynamie**

### **10.2.1 Réponse cutanée**

Les réponses cutanées après la vaccination contre la variole dépendent de l'état immunitaire de la personne, de la puissance du vaccin et de la technique de vaccination. Deux types de réponses ont été définis par le Comité d'experts sur la variole de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et décrits par le comité consultatif ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis. Ces réponses sont les suivantes : a) réaction cutanée majeure, indiquant que la réplication du virus a eu lieu et que la vaccination a réussi; et b) réaction équivoque. Les réactions équivoques peuvent être la conséquence d'une immunité préexistante adéquate supprimant la multiplication virale, d'une mauvaise technique de vaccination ou de l'utilisation d'un vaccin inactif ou d'un vaccin ayant perdu de son efficacité.

La vaccination réussie chez les personnes jamais vaccinées contre la variole, appelée primovaccination, doit entraîner une réaction cutanée majeure, définie comme une lésion vésiculaire ou pustuleuse ou une zone d'induration ou de congestion palpable avérée entourant une lésion centrale qui peut être une croûte ou un ulcère.

Les sujets déjà vaccinés qui sont revaccinés peuvent présenter une réponse cutanée moins importante que celle des sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine, mais doivent tout de même montrer une réponse immunitaire au vaccin.

#### **10.2.1.1 Individus primovaccinés**

Chez les personnes vaccinées pour la première fois (primovaccination), la réponse attendue à la vaccination est l'apparition d'une réaction cutanée majeure (caractérisée par une pustule) au site d'inoculation. La lésion évolue graduellement, apparaissant d'abord sous forme d'une papule au site de vaccination après 2 à 5 jours. La papule devient vésiculeuse et est entourée d'une aréole rouge, après quoi elle devient pustuleuse et atteint sa taille maximale 8 à 10 jours après la vaccination. La pustule sèche et forme une croûte. Chez les primovaccinés, la croûte se sépare 3 à 6 semaines après la vaccination et laisse une cicatrice cratériforme (voir Figure 1). L'apparition d'une réaction cutanée majeure entre les jours 6 et 11 confirme l'« inoculation » (pénétration) réussie du virus vaccinal et l'acquisition d'une immunité protectrice. Une réaction équivoque consiste en toute réaction non majeure, ce qui indique que le vaccin n'a pas été « inoculé » correctement (échec de la vaccination), à cause de son inefficacité ou d'une mauvaise technique de vaccination.

#### **10.2.1.2 Personnes déjà vaccinées (revaccination)**

La vaccination réussie d'un sujet déjà exposé au vaccin est confirmée par l'apparition d'une réaction majeure sur la peau (voir la section 10.2.1.1 et la Figure 1) notée 6 à 8 jours après la vaccination. Il convient cependant de noter que toute vaccination antérieure peut modifier (réduire) la réponse cutanée lors de la revaccination (Figure 2), de sorte que l'absence d'une réponse cutanée majeure ne signifie pas nécessairement l'échec de la vaccination. Les personnes déjà vaccinées qui ne présentent pas de réponse cutanée majeure lors de la revaccination n'ont pas besoin de recevoir à nouveau le vaccin pour tenter d'obtenir une réponse cutanée.

### **10.2.1.3 Échecs de la vaccination**

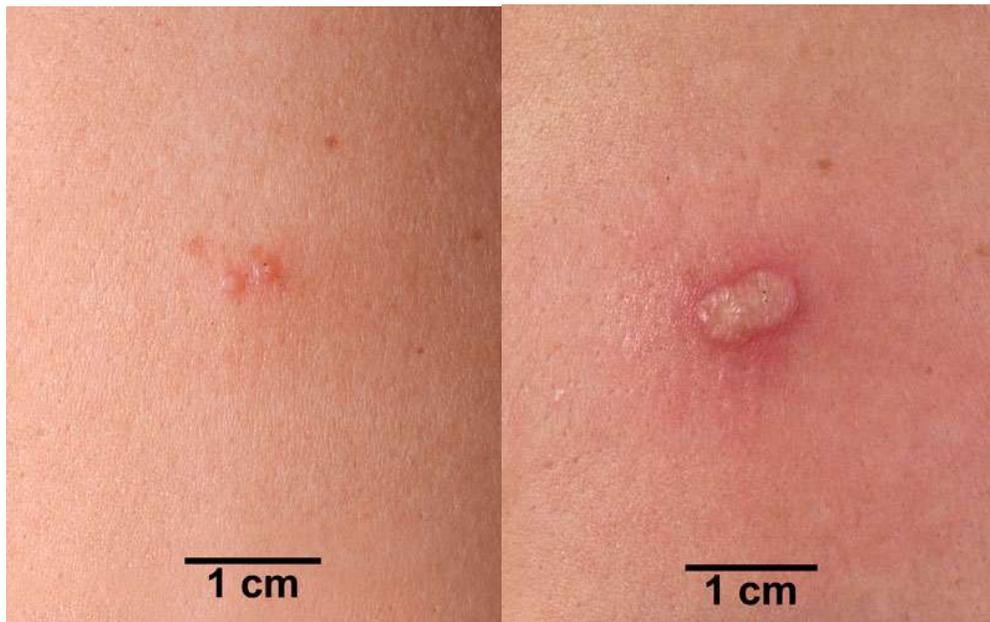
Les personnes dont la primovaccination n'a pas « réussi » (échec de la vaccination) peuvent recevoir à nouveau le vaccin dans le but de tenter de bien « inoculer » le virus vaccinal. Les procédures de vaccination doivent être vérifiées et la vaccination doit être répétée avec un vaccin provenant d'un autre flacon ou d'un autre lot de vaccins, au moyen de la même technique décrite à la section 4.4 Considérations posologiques.

Si la revaccination effectuée à l'aide d'un vaccin provenant d'un autre flacon ou d'un autre lot de vaccins ne produit pas de réaction majeure, le professionnel de la santé est prié de consulter l'Agence de la santé publique du Canada en appelant au numéro sans frais 1-844-280-5020, de même que son service de santé local, avant de vacciner à nouveau le sujet.

**Figure 1**      **Évolution d'une réaction cutanée majeure après la primovaccination<sup>1</sup>**

**Jour 3 (primovaccination)**

**Jour 7 (primovaccination)**



---

<sup>1</sup> Source des images : Center for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis. La mention des produits commerciaux, fabricants, entreprises et marques de commerce ne signifie pas qu'ils sont approuvés ou recommandés par le Department of Health and Human Services, les Centers for Disease Control and Prevention ou le gouvernement des États-Unis. Ces images sont également disponibles gratuitement sur le site Web de l'agence.

**Jour 10** (primovaccination)



**Jour 14** (primovaccination)



**Jour 18** (primovaccination)



**Figure 2**      **Évolution d'une réaction cutanée majeure après la revaccination<sup>2</sup>**

**Jour 3 (revaccination)**

**Jour 7 (revaccination)**



**Jour 10 (revaccination)**

**Jour 14 (revaccination)**



---

<sup>2</sup> Source des images : Center for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis. La mention des produits commerciaux, fabricants, entreprises et marques de commerce ne signifie pas qu'ils sont approuvés ou recommandés par le Department of Health and Human Services, les Centers for Disease Control and Prevention ou le gouvernement des États-Unis. Ces images sont également disponibles gratuitement sur le site Web de l'agence.

### **10.2.2 Anticorps neutralisants et réponses immunitaires cellulaires**

Les anticorps neutralisants sont connus pour assurer une protection contre la variole. Produits chez plus de 95 % des individus après la primovaccination, les anticorps neutralisants contre le virus de la vaccine augmentent rapidement en nombre au cours des deux premières semaines et peuvent être renforcés lors de la revaccination. Les titres des anticorps sont très variables. Les titres peuvent demeurer élevés plus longtemps après plusieurs vaccinations comparativement à la primovaccination seulement. Le niveau de réponse des anticorps neutralisants après la primovaccination est généralement proportionnel à l'intensité de la réaction cutanée. Le niveau d'anticorps neutralisants requis pour être protégé contre la variole n'a pas été clairement établi, bien que certaines études indiquent que des titres d'anticorps supérieurs à 1:32 assurent une protection. Les réponses immunitaires cellulaires sont également déclenchées par la vaccination et peuvent contribuer à la protection et à la mémoire immunologique.

### **10.2.3 Excrétion du virus**

L'excrétion du virus au site de vaccination commence avec l'apparition de la papule (jours 2 à 5) et cesse lorsque la croûte se sépare et que la lésion est réépithélialisée. Des mesures doivent être prises en situation clinique pour réduire le risque d'infection accidentelle d'autres sites chez le patient vacciné ou de transmission par contact à d'autres personnes (voir la section 4.4 Administration).

### **10.3 Pharmacocinétique**

Le résumé de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité chez l'humain ne s'applique pas puisque le vaccin ACAM2000 est un vaccin à virus vivant et qu'il n'y a pas d'ingrédient actif ou de fraction thérapeutique dans le sang pour mesurer quelconque paramètre.

#### **Durée de l'effet**

Aucune étude sur la durée de l'immunité produite par le vaccin ACAM2000 n'a été réalisée.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Le vaccin ACAM2000 doit être conservé au congélateur à une température moyenne de -15 °C à -25 °C (+5 °F à -13 °F). Si nécessaire, le vaccin ACAM2000 lyophilisé peut être conservé pendant un maximum de 18 mois, au réfrigérateur à des températures de +2 à 8 °C (36 à 46 °F). Pendant l'expédition, le vaccin ACAM2000 doit être conservé à une température de -10 °C ou plus froide.

Après la reconstitution, le vaccin ACAM2000 peut être administré dans un délai de 8 heures à la température ambiante (20 à 25 °C ou 68 à 77 °F). Le vaccin ACAM2000 reconstitué peut être conservé au réfrigérateur (2 à 8 °C ou 36 à 46 °F) pendant un maximum de 30 jours, après quoi la portion non utilisée doit être jetée comme déchet présentant un risque biologique (voir la section 4.3 Reconstitution). Le diluant pour le vaccin antivariolique ACAM2000 lyophilisé (cellules Vero) doit être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C ou 59 à 86 °F).

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le vaccin ACAM2000 contient le virus vivant de la vaccine, qui est transmissible, et doit donc être manipulé comme un agent infectieux une fois les flacons ouverts.

Les patients doivent être informés que le virus est excrété de la lésion cutanée au site d'inoculation entre les jours 2 et 5 environ jusqu'à ce que la croûte se sépare et que la lésion se réépithélialise. Le virus de la vaccine peut être transmis par contact physique direct avec le site de vaccination, le drainage du site et/ou les vêtements, les serviettes, la literie ou autres articles contaminés par les bandages. Se laver les mains et laver séparément les vêtements, les serviettes, la literie ou tout autre article ayant pu être entrés en contact direct avec le site de vaccination ou le drainage du site, à l'eau chaude et avec un détergent et/ou de l'eau de Javel.

L'infection accidentelle de la peau à d'autres endroits que le site de vaccination voulu (auto-inoculation) peut survenir à la suite d'un traumatisme ou d'une éraflure. La propagation par contact peut également entraîner l'inoculation accidentelle des membres de la famille ou d'autres contacts étroits (y compris les partenaires sexuels). Le résultat d'une infection accidentelle est l'apparition d'une ou plusieurs lésions crevassées à un ou plusieurs sites indésirables chez le vacciné ou le contact, qui ressemblent au site de vaccination. L'auto-inoculation touche le plus souvent le visage, les paupières, le nez, l'anus et la bouche, bien que les lésions puissent toucher n'importe quel site d'inoculation traumatique. L'auto-inoculation de l'œil peut causer la vaccine oculaire, une complication potentiellement grave.

Les patients doivent être informés d'éviter tout contact avec des personnes à risque élevé d'effets indésirables graves du virus de la vaccine, par exemple les personnes atteintes d'eczéma ou ayant déjà présenté de l'eczéma, et les personnes immunodéprimées, notamment les femmes enceintes, les personnes infectées par le VIH et les nourrissons de moins de 12 mois. Voir la section 4.4 Administration pour de plus amples renseignements sur la manipulation et l'élimination du produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : vaccin antivariolique ACAM2000 (virus de la vaccine, vivant)

#### Caractéristiques du produit :

Le vaccin antivariolique ACAM2000® (virus de la vaccine, vivant) est un virus vivant de la vaccine dérivé du clonage par purification de plaque du vaccin DryvaxMC (Wyeth Laboratories, Marietta [PA], vaccin dérivé de lymphocyte de veau, souche du New York City Board of Health), qui est ensuite cultivé dans des cellules de rein de singe vert africain (Vero), puis évalué pour s'assurer qu'il est exempt d'agents adventices. Il est fourni sous forme de préparation lyophilisée de virus vivant purifié dans un flacon de verre de 3 ml. Le vaccin ACAM2000 contient 6 à 8 mM de tampon HEPES (pH de 6,5 à 7,5), de l'albumine sérique humaine (2 %), USP, une solution de chlorure de sodium à 0,5-0,7 %, USP, du mannitol à 5 %, USP, et des traces d'antibiotiques (néomycine et polymyxine B). Le vaccin est reconstitué avec un diluant contenant de la glycérine à 50 % (v/v), USP, et du phénol à 0,25 % (v/v), USP, dans de l'eau pour injection (EPI) USP.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

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

L'efficacité du vaccin a été évaluée en comparant la réponse immunologique au vaccin ACAM2000 à celle d'un autre vaccin antivariolique à virus vivant de la vaccine homologué aux États-Unis, le vaccin Dryvax, dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire et contrôlés par un agent actif; une étude a été menée chez des sujets qui n'avaient jamais été vaccinés contre la variole (sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine) et l'autre étude a été menée chez des sujets ayant déjà été vaccinés contre la variole plus de 10 ans auparavant (sujets déjà vaccinés). Dans les deux essais, les critères d'évaluation co-principaux de l'efficacité étaient la proportion de sujets dont la vaccination/revaccination avait réussi et les titres moyens géométriques (TMG) des anticorps neutralisants le jour 30. La primovaccination réussie était définie par l'apparition d'une réaction cutanée majeure le jour 7 ou 10 (période de visite autorisée : jours 6 à 11). La revaccination réussie était définie comme l'apparition de toute lésion cutanée le jour 7 ( $\pm 1$  jour) de taille mesurable. La revaccination réussie était déterminée par un groupe d'experts qui examinaient les photographies numériques des lésions cutanées.

La méthode statistique utilisée pour comparer la proportion de sujets ayant été vaccinés avec succès dans les deux groupes de traitement était un test de non-infériorité du vaccin ACAM2000 par rapport au comparateur actif. La non-infériorité était déclarée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral de 97,5 % pour le pourcentage de différence entre le vaccin ACAM2000 et le comparateur dépassait -5 % chez les sujets jamais vaccinés et -10 % chez les sujets déjà vaccinés.

L'analyse des TMG était effectuée à l'aide d'un test de non-infériorité des titres d'anticorps neutralisants anti-ACAM2000 par rapport aux anticorps produits par le vaccin comparateur. La non-infériorité était déclarée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral de 97,5 % du rapport des TMG des anticorps anti-ACAM2000/anti-vaccin comparateur était d'au moins 0,5 (équivalant à une différence des TMG d'au moins -0,301 à l'échelle  $\log_{10}$ ).

Au cours de l'étude 1, un total de 1 037 sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine, hommes et femmes âgés de 18 à 30 ans inclusivement, principalement de race blanche (78 %), ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 3:1 pour recevoir le vaccin ACAM2000 (780 sujets) ou le vaccin comparateur (257 sujets). Les sujets vaccinés par ACAM2000 ont ensuite été stratifiés pour recevoir l'un des trois lots (lots A, B et C) selon un rapport de 1:1:1 (258, 264 et 258 sujets, respectivement). Tous les sujets devaient être évalués quant à leur réponse cutanée et un sous-ensemble aléatoire a été sélectionné pour l'évaluation de la réponse des anticorps neutralisants.

Dans l'étude 2, un total de 1 647 sujets déjà vaccinés, hommes et femmes âgés de 31 à 84 ans inclusivement, principalement de race blanche (81 %), ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 3:1 pour recevoir le vaccin ACAM2000 (1 242 sujets) ou le vaccin comparateur (405 sujets). Les sujets vaccinés par ACAM2000 ont ensuite été stratifiés pour recevoir l'un des trois lots (lots A, B et C) selon un rapport de 1:1:1 (411, 417 et 414 sujets, respectivement). Tous les sujets ont été évalués pour leur réponse cutanée et un sous-ensemble aléatoire devait être sélectionné pour l'évaluation de la réponse des anticorps neutralisants.

Les groupes de traitement au sein de la population jamais vaccinée par le virus de la vaccine étaient bien équilibrés en ce qui concerne leurs caractéristiques démographiques et initiales dans l'étude 1. Les caractéristiques démographiques et initiales des 1 037 sujets dans la population évaluable pour l'innocuité sont présentées au Tableau 4.

**Tableau 4** Caractéristiques démographiques et caractéristiques initiales des sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine (étude 1) selon le groupe de traitement (population évaluable pour l'innocuité; N = 1 037)

Paramètre/statistique	Groupe de traitement	
	Vaccin ACAM2000 (n = 780)	Vaccin Dryvax (n = 257)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Hommes	508 (65)	159 (62)
Femmes	272 (35)	98 (38)
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	606 (78)	187 (73)
Afro-américaine	65 (8)	27 (11)
Hispanique	83 (11)	32 (12)
Autre	10 (1)	3 (1)
Asiatique	16 (2)	8 (3)
<b>Âge (ans)</b>		
N	780	257
Moyenne (± É-T)	22,9 (3,57)	22,9 (3,49)
Minimum, Maximum	18, 30	18, 30

Les groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et les caractéristiques des patients au début de l'étude au sein de la population revaccinée (étude 2). Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales des 1 647 sujets de la population évaluable pour l'innocuité sont présentées au Tableau 5.

**Tableau 5** Caractéristiques démographiques et caractéristiques initiales des sujets déjà vaccinés (étude 2) par groupe de traitement (population évaluable pour l'innocuité; N = 1 647)

Paramètre/statistique	Groupe de traitement	
	Vaccin ACAM2000 (n = 1 242)	Vaccin Dryvax (n = 405)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Hommes	612 (49)	192 (47)
Femmes	630 (51)	213 (53)
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	1008 (81)	325 (80)
Afro-américaine	78 (6)	32 (8)
Hispanique	120 (10)	38 (9)
Autre	26 (2)	6 (1)
Asiatique	10 (1)	4 (1)
<b>Âge (ans)</b>		
N	1242	405
Moyenne (± É-T)	49,3 (9,95)	49,6 (9,94)
Minimum, Maximum	31, 82	31,84

## 14.2 Résultats de l'étude

La population évaluable pour l'efficacité (EE) a été utilisée pour déterminer le succès de la vaccination. Comme le montre le Tableau 6, le vaccin ACAM2000 ne s'est pas révélé inférieur au vaccin comparateur au sein de la population EE pour ce qui est de déclencher une réaction cutanée majeure chez les sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine, mais il n'a pas satisfait au critère de non-infériorité chez les sujets déjà vaccinés. Les résultats relatifs à la réponse des anticorps générée par le vaccin, les TMG, sont présentés dans le Tableau 7, dans lequel le critère de non-infériorité était satisfait chez les sujets ayant déjà été vaccinés, mais pas chez les sujets jamais vaccinés.

**Tableau 6 Réponse cutanée (vaccination réussie) chez les sujets recevant le vaccin ACAM2000 par rapport au vaccin comparateur, études 1 (sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine) et 2 (sujets déjà vaccinés)**

	Étude 1 Vaccin ACAM2000	Étude 1 Vaccin comparateur	Étude 2 Vaccin ACAM2000	Étude 2 Vaccin comparateur
	Sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine		Sujets déjà vaccinés	
Taille de la population EE <sup>(a)</sup>	776	257	1189	388
Nombre de vaccinations réussies (%)	747 (96)	255 (99)	998 (84)	381 (98)
IC unilatéral à 97,5 % par approximation normale de la différence de pourcentage entre le vaccin ACAM2000 et le vaccin comparateur	-4,67 % <sup>(b)</sup>	--	-17 % <sup>(c)</sup>	--
Non-infériorité par rapport au vaccin comparateur	Oui	--	Non	--
<p>EE: évaluable pour l'efficacité</p> <p><sup>(a)</sup> Les sujets ayant reçu le vaccin à l'étude et ayant été évalués pour une réaction cutanée locale dans les délais prescrits par le protocole (évaluation de la réaction cutanée locale entre les jours 6 et 11 dans l'étude 1 et les jours 6 à 8 dans l'étude 2) étaient inclus dans la population EE.</p> <p><sup>(b)</sup> Comme la marge pour l'évaluation de la non-infériorité était de -5 %, le vaccin ACAM2000 est considéré comme non inférieur au vaccin comparateur pour ce paramètre.</p> <p><sup>(c)</sup> Comme la marge pour l'évaluation de la non-infériorité était de -10 %, le vaccin ACAM2000 n'est pas considéré comme non inférieur au vaccin comparateur pour ce paramètre.</p>				

**Tableau 7 Réponse des anticorps neutralisants chez les sujets recevant le vaccin ACAM2000 par rapport au vaccin comparateur, études 1 (sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine) et 2 (sujets déjà vaccinés)**

	Étude 1 Vaccin ACAM2000	Étude 1 Vaccin comparateur	Étude 2 Vaccin ACAM2000	Étude 2 Vaccin comparateur
	Sujets jamais vaccinés par le virus de la vaccine		Sujets déjà vaccinés	
Taille de la population évaluable pour les anticorps <sup>(a)</sup>	565	190	734	376
TMG <sup>(b)</sup>	166	255	286	445
Moyenne log <sub>10</sub> des TMG	2,2	2,4	2,5	2,6
IC unilatéral à 97,5 % pour l'analyse ANOVA de la différence entre le vaccin ACAM2000 et le vaccin comparateur basé sur la valeur de log <sub>10</sub> des TMG	-0,307 <sup>(c)</sup>	--	-0,275 <sup>(d)</sup>	--
Satisfait les critères de non-infériorité par rapport au vaccin comparateur	Non	--	Oui	--
<p><sup>(a)</sup> Un groupe de sujets choisis au hasard ayant reçu le vaccin à l'étude et s'étant fait prélever des échantillons d'analyse de la réponse des anticorps neutralisants au début de l'étude et au moment désigné après le traitement a été inclus dans la population évaluable pour la réponse des anticorps (EAc).</p> <p><sup>(b)</sup> TMG: Titres moyens géométriques des anticorps neutralisants mesurés par le test de neutralisation à 50 % des plaques du virus de la vaccine.</p> <p><sup>(c)</sup> Comme la marge pour l'évaluation de la non-infériorité était de -0,301, le vaccin ACAM2000 n'est pas considéré comme non inférieur au vaccin comparateur pour ce paramètre.</p> <p><sup>(d)</sup> Comme la marge pour l'évaluation de la non-infériorité était de -0,301, le vaccin ACAM2000 est considéré comme non inférieur au vaccin comparateur pour ce paramètre.</p>				

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

### 14.4 Immunogénicité

Les différences dans les réponses immunitaires au vaccin ACAM2000 et au vaccin Dryvax chez les personnes jamais vaccinées et déjà vaccinées par le virus de la vaccine sont décrites dans la discussion sur les résultats de l'étude dans la section 14.2 Résultats de l'étude.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Le promoteur n'a pas réalisé d'études toxicologiques non cliniques pour évaluer l'innocuité et la toxicité du vaccin ACAM2000.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

ACAM2000®

### Vaccin antivariolique (virus de la vaccine, vivant)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre le **vaccin ACAM2000**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du **vaccin ACAM2000**.

« SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE NOUVEAU MÉDICAMENT POUR USAGE EXCEPTIONNEL POUR PERMETTRE L'IMMUNISATION ACTIVE CONTRE LA VARIOLE DES PERSONNES PRÉSENTANT UN RISQUE ÉLEVÉ D'INFECTION PAR LA VARIOLE EN SE FONDANT SUR DES ESSAIS CLINIQUES RESTREINTS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN. »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Problèmes cardiaques graves appelés myocardite et/ou péricardite (tuméfaction des tissus cardiaques), ou crise cardiaque ou autres maladies du cœur
- Tuméfaction du cerveau ou de la moelle épinière
- Problèmes liés à la bulle formée au site de vaccination (telle une infection)
- Propagation du virus de la vaccine à d'autres parties du corps ou à une autre personne
- Réaction allergique grave suivant la vaccination
- Infection accidentelle de l'œil (qui peut entraîner une tuméfaction de la cornée et la cécité)
- Passage potentiel du virus de la vaccine à travers le placenta pouvant causer une infection chez le fœtus/bébé
- Ces risques, y compris les risques d'incapacité majeure et/ou de décès, sont plus élevés chez les personnes atteintes de/présentant :
  - Maladie cardiaque
  - Maladie oculaire traitée par des stéroïdes topiques
  - Troubles du système immunitaire
  - Présence ou antécédents d'eczéma ou de dermatite atopique, et cas actif d'autres affections cutanées
  - Âge inférieur à 12 mois (nourrissons)
  - Grossesse ou allaitement
- Le vaccin ACAM2000 contient le virus de la vaccine vivant qui peut être transmis aux personnes ayant des contacts étroits avec le sujet qui reçoit le vaccin (vacciné). Les risques pour ces contacts sont les mêmes que pour les vaccinés.

### **Pour quoi le vaccin ACAM2000 est-il utilisé?**

Le vaccin ACAM2000 est utilisé pour la vaccination (immunisation active) contre la variole (afin de protéger les personnes contre la maladie causée par la variole). Il est utilisé chez les personnes présentant un risque élevé de contracter la maladie.

### **Comment le vaccin ACAM2000 agit-il?**

Le vaccin ACAM2000 contient le virus vivant de la vaccine (virus du groupe « pox ») qui active le système immunitaire pour vous protéger contre la variole.

### **Quels sont les ingrédients dans le vaccin ACAM2000?**

Ingrédients médicinaux : Vaccin contre la variole

Ingrédients non médicinaux : Mannitol à 5 %, USP; albumine sérique humaine (ASH) (2 %), USP; solution de chlorure de sodium à 0,5-0,7 %, USP; 6 à 8 mM de tampon HEPES (pH de 6,5 à 7,5); traces d'antibiotiques (néomycine et polymyxine B); glycérine à 50 % (v/v), USP; et phénol à 0,25 % (v/v), USP; dans de l'eau pour injection (EPI) USP.

### **Le vaccin ACAM2000 est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Vous recevrez 15 piqûres dans votre bras avec une aiguille spéciale contenant 2,5 à 12,5 x 10<sup>5</sup> unités formatrices de plaques (UFP) par dose (2,5 µL).

### **Ne prenez pas le vaccin ACAM2000 si :**

Il se pourrait que votre professionnel de la santé ne vous administre pas le vaccin ACAM2000 si vous avez des affections ou recevez des traitements pouvant affecter votre système immunitaire, tels les suivants :

- leucémie
- lymphome
- greffe de moelle osseuse ou greffe d'organe antérieure
- cancer s'étant propagé
- VIH, SIDA
- déficit immunitaire cellulaire ou humoral
- traitement par radiothérapie
- traitement par stéroïdes, prednisone ou médicaments contre le cancer

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir le vaccin ACAM2000, 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 :**

- Maladie cardiaque
- Maladie oculaire traitée par des stéroïdes topiques
- Allergies
- Problèmes avec votre système immunitaire
- Présence ou antécédents d'eczéma ou de dermatite atopique, et cas actif d'autres affections cutanées
- Nourrissons âgés de moins de 12 mois
- Grossesse ou allaitement

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### **Soins entourant le site de vaccination :**

- Le site de vaccination doit être complètement recouvert d'un bandage. Couvrez le site jusqu'à ce que la croûte tombe d'elle-même.
- Le site de vaccination doit rester sec. Couvrez le site de vaccination avec un bandage imperméable si vous prenez un bain. Ne frottez pas le site. Couvrez le site de vaccination avec un bandage de gaze peu serré après le bain.
- Ne grattez pas le site de vaccination.
- Ne touchez pas et ne grattez pas la croûte.
- Ne touchez pas la lésion ou le bandage souillé avant de toucher d'autres parties de votre corps comme les yeux, la région anale ou la région génitale, car le virus pourrait alors s'y propager.
- Après avoir changé le bandage ou touché le site, lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon ou des solutions désinfectantes pour les mains contenant plus de 60 % d'alcool.
- Évitez de toucher des objets qui sont entrés en contact avec la lésion (p. ex. bandages souillés, vêtements, literie et doigts) pour empêcher le virus de se propager.
- Lavez séparément les vêtements, les serviettes, la literie ou tout autre article ayant pu être entrés en contact direct avec le site de vaccination ou le drainage du site, à l'eau chaude et avec un détergent et/ou de l'eau de Javel. Lavez ensuite vos mains.
- Les bandages souillés doivent être placés dans des poches plastiques scellées, que vous devez ensuite jeter.
- Portez une chemise à manches couvrant le site de vaccination afin de prévenir la propagation du virus de la vaccine. Ceci est important en cas de contact physique étroit.
- Changez le bandage tous les 1 à 3 jours. Cela préservera la peau au site de vaccination, l'empêchant de trop se ramollir.
- N'appliquez aucune pommade ni onguent sur le site de vaccination.
- Si la croûte tombe, jetez-la dans une poche plastique scellée et lavez-vous ensuite les mains.

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec le vaccin ACAM2000 :**

Aucun médicament n'est connu pour interagir avec le vaccin ACAM2000. Évitez de recevoir d'autres vaccins en même temps que le vaccin ACAM2000. Si vous devez recevoir plus d'un vaccin en même temps, informez votre professionnel de la santé que vous souhaitez recevoir le vaccin dans l'autre membre non vacciné.

**Comment prendre le vaccin ACAM2000 :**

- Votre professionnel de la santé vous administrera le vaccin ACAM2000 dans un établissement de santé.
- NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé vous administrera la dose du vaccin ACAM2000. Une aiguille spéciale sera utilisée pour perforer votre peau 15 fois.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au vaccin ACAM2000?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez le vaccin ACAM2000. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Ganglions lymphatiques gonflés
- Sensibilité au bras
- Fièvre
- Mal de tête
- Courbatures
- Léger rash
- Douleur d'un ganglion lymphatique
- Nausée
- Diarrhée
- Constipation
- Vomissement
- Démangeaisons, rougeur, gonflement ou douleur au site de vaccination
- Sensation de fatigue ou malaise général
- Sensation de chaud
- Frissons
- Tolérance à l'effort diminuée
- Douleur musculaire
- Essoufflement
- Rash
- Allergie

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE :</b>			
Myocardite : douleur thoracique, sensation de serrement (friction) dans la poitrine, essoufflement, augmentation de la fréquence cardiaque et fatigue		X	S.O.
<b>TRÈS RARE :</b>			
Cardiomyopathie : douleur thoracique, sensation de serrement (friction) dans la poitrine, essoufflement, augmentation de la fréquence cardiaque et fatigue		X	S.O.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Encéphalopathie : fatigue, confusion mentale, problèmes de coordination, convulsion, maux de tête, modification de la personnalité		X	S.O.
Maladies cutanées : ulcère, écoulement cutané, douleur, lésion de la peau, saignement, décoloration	X		S.O.
Infection de l'œil : trouble de la vision causée par l'infection, douleur oculaire, sensibilité à la lumière, écoulement blanc/jaune, vision trouble		X	S.O.
Infection par contact : rash, ulcère, écoulement cutané, douleur, lésion de la peau, saignement, décoloration	X		S.O.

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

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

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

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

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

**Entreposage :**

Votre professionnel de la santé est responsable de l'entreposage de ce vaccin et de l'élimination de tout produit inutilisé. N'utilisez pas le vaccin 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 du vaccin ACAM2000 :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.ACAM2000CanadaPM.com](http://www.ACAM2000CanadaPM.com)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-768-2304 ou en envoyant un courriel à [medicalinformation@ebsi.com](mailto:medicalinformation@ebsi.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Emergent BioSolutions.

Dernière révision : À déterminer