

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1**

Vaccin contre la grippe (H5N1) contenant l'adjuvant AS03

Émulsion pour injection

Code ATC : J07BB02

GlaxoSmithKline Inc.  
7333, chemin Mississauga  
Mississauga, Ontario  
L5N 6L4

Date de préparation :  
31 janvier 2017

Date d'approbation :  
31 janvier 2017

N° de contrôle de la présentation : 190247

## TABLE DES MATIÈRES

PAGE :

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....	3
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	12
SURDOSAGE .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
ESSAIS CLINIQUES .....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	22
TOXICOLOGIE .....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	24

## AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1

Vaccin contre la grippe (H5N1) contenant l'adjuvant AS03

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

#### RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intramusculaire (IM)	Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient 3,75 microgrammes de la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) avec l'adjuvant AS03	Thimérosal, quantités infimes de protéines d'œuf notamment d'ovalbumine, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement.</i>

#### DESCRIPTION

Le vaccin antigrippal AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 est un vaccin à deux composants, soit un antigène immunisant, le H5N1 (sous forme de suspension), et un adjuvant, le AS03 (sous forme d'une émulsion d'huile dans l'eau).

L'antigène H5N1 est présenté sous forme d'une suspension stérile, translucide à blanchâtre, opalescente pouvant sédimenter légèrement, dans un flacon de 10 mL. L'antigène est préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïque d'œufs embryonnés de poule. Le virus est inactivé par l'exposition à des rayons ultraviolets, suivie d'un traitement au formaldéhyde, puis il est purifié par centrifugation et fragmenté à l'aide de désoxycholate de sodium.

L'adjuvant AS03 est une émulsion laiteuse et homogène, blanchâtre à jaunâtre stérile, homogénéisée, composée de DL- $\alpha$ -tocophérol, de squalène et de polysorbate 80, présentée dans un flacon de 3 mL.

Immédiatement avant l'usage, le contenu entier du flacon d'AS03 est retiré, puis ajouté au flacon d'antigène (rapport de 1:1). Le mélange final destiné à l'administration consiste en une émulsion qui contient suffisamment de produit pour 10 doses.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants âgés de 6 mois et plus contre la grippe causée par le virus de sous-type H5N1 contenu dans le vaccin. Cette indication est basée sur des données immunologiques parce que le vaccin n'a pas été évalué dans des essais cliniques d'efficacité contre la grippe (voir *Partie II, Essais cliniques*).

AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 doit être utilisé selon les directives officielles.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Antécédents de réaction anaphylactique (menaçant le pronostic vital) à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de trace, y compris les protéines d'œuf. Voir la rubrique *Présentation, composition et conditionnement*.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Général**

La prudence s'impose en cas d'administration du vaccin à des sujets présentant une hypersensibilité connue (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients ou à l'un des résidus de la préparation.

Comme avec tous les vaccins injectables, il convient de toujours avoir un traitement médical approprié à portée de la main et d'assurer une surveillance pour le cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Il convient de remettre l'immunisation chez les patients présentant un syndrome fébrile grave ou une infection aiguë, à moins que les bienfaits ne compensent les risques potentiels du fait d'administrer le vaccin à ces patients.

AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Une syncope (évanouissement) peut se produire après – ou même avant – toute vaccination en tant que réponse psychogène à l'injection. Il est important que des procédures soient en place pour éviter des blessures suite à un évanouissement.

On ne dispose pas de données sur l'administration concomitante d'AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 et d'autres vaccins. Par conséquent, une telle administration concomitante n'est pas recommandée. Cependant, si l'on juge nécessaire d'administrer AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 avec un autre vaccin suite à une évaluation des bienfaits et des risques, l'immunisation doit être effectuée dans des membres distincts. Il convient de noter que l'intensité des effets indésirables peut être accrue.

### **Réponse immunitaire**

La réponse des anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

### **Neurologie**

Si le syndrome de Guillain-Barré est survenu dans un délai de 6 semaines après avoir reçu un vaccin antigrippal antérieur, la décision d'administrer le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 doit s'appuyer sur une évaluation circonstanciée des risques et des bienfaits potentiels.

L'immunisation doit être retardée chez un patient atteint de trouble neurologique actif, mais elle peut être envisagée quand le processus de la maladie s'est stabilisé.

### **Populations spéciales**

**Femmes enceintes :** On ne dispose d'aucune donnée sur les effets, chez les femmes enceintes, du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 ni du système d'adjuvant AS03 contenu dans le vaccin. Les données relatives à l'administration de vaccins trivalents contre la grippe saisonnière à des femmes enceintes n'ont pas démontré que les effets délétères pour la mère ou le fœtus étaient imputables au vaccin.

Les fournisseurs de soins de santé doivent évaluer les bienfaits et les risques d'administrer le vaccin à des femmes enceintes.

**Femmes qui allaitent :** On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration du vaccin à des femmes qui allaitent.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Les symptômes signalés après la vaccination par AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 étaient en majeure partie locaux et la réactogénicité générale était essentiellement légère à modérée. La plupart des symptômes se sont résorbés en quelques jours. Les symptômes réactogéniques les plus fréquemment signalés étaient : douleur et enflure au point d'injection, douleurs musculaires, céphalée, fatigue, douleurs articulaires, frissons et transpiration. Chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans, les effets indésirables suivants ont également été observés fréquemment : irritabilité, somnolence et perte d'appétit.

### **Effets indésirables observés lors des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

## Adultes

Dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à l'insu pour l'observateur et contrôlée par placebo, menée aux États-Unis et au Canada, des sujets âgés de 18 ans et plus ont été vaccinés par un vaccin contre la grippe contenant la souche A/Indonesia/5/2005 (AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1; N = 3 422) ou par un placebo (N = 1 139) sous forme d'une série de deux doses de vaccination (cohorte totale de vaccinés) avec 3,75 µg d'hémagglutinine et l'adjuvant AS03. La réactogénicité du vaccin a été consignée dans les formulaires standards de déclaration des effets indésirables pendant 7 jours consécutifs suivant la vaccination par AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 ou un placebo (c'est-à-dire, du Jour 0 au Jour 6). Le tableau ci-dessous présente la fréquence moyenne des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande suivant chaque dose du vaccin.

**Tableau 1 : Pourcentage des sujets ayant signalé sur demande des effets indésirables locaux ou généraux dans les 7 jours suivant chacune des vaccinations (cohorte totale de vaccinés<sup>1</sup>) – Étude Q-PAN-H5N1-002**

Effet indésirable	AREPANRIX <sup>MC</sup> H5N1		Placebo	
	Après la 1 <sup>re</sup> dose	Après la 2 <sup>e</sup> dose	Après la 1 <sup>re</sup> dose	Après la 2 <sup>e</sup> dose
<b>Local</b>	<b>N = 3 372 sujets (%)</b>	<b>N = 3 275 sujets (%)</b>	<b>N = 1 118 sujets (%)</b>	<b>N = 1 091 sujets (%)</b>
Douleur	76,2	69,8	13,9	10,2
Enflure	7,1	6,4	0,4	0,3
Rougeur	5,3	5,0	0,4	0,4
<b>Général</b>	<b>N = 3 367 sujets (%)</b>	<b>N = 3 272 sujets (%)</b>	<b>N = 1 118 sujets (%)</b>	<b>N = 1 092 sujets (%)</b>
Douleurs musculaires	32,8	30,0	12,2	8,2
Céphalée	22,2	19,6	17,1	11,2
Fatigue	21,4	21,4	15,1	9,1
Douleur articulaire	14,8	15,7	7,0	4,9
Frissons	7,4	10,7	5,5	3,7
Transpiration	5,4	6,0	3,8	2,8
Fièvre ≥38,0°C	1,2	2,7	1,2	0,9

<sup>1</sup>Cohorte totale de vaccinés = ensemble des sujets qui ont reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels des données sur l'innocuité étaient disponibles.

La douleur au point d'injection a été le symptôme local le plus souvent signalé sur demande dans les groupes ayant reçu le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 ou le placebo et a été signalée 6 fois plus souvent (c'est-à-dire après 73 % des doses) dans le groupe ayant reçu le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1. Malgré l'incidence élevée de douleur au point d'injection, l'incidence de la douleur grave était faible, signalée après 2,7 % des doses du

vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 et 0,4 % des doses de placebo. Dans l'ensemble, les effets indésirables graves, tous genres confondus, mentionnés sur demande ou spontanément sont survenus dans les 7 jours suivant l'administration de 6,4 % des doses d'AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 et de 3,6 % des doses de placebo. La douleur locale au point d'injection était l'effet indésirable grave le plus souvent signalé sur demande; les effets indésirables généraux graves signalés sur demande sont survenus après l'administration de moins de 2 % des doses.

L'incidence des effets indésirables signalés spontanément a été évaluée d'après des études cliniques menées chez environ 3 800 sujets âgés de 18 ans et plus qui avaient reçu une dose de 0,5 mL de vaccin antigrippal AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 contenant la souche A/Indonesia/05/2005.

Les effets indésirables signalés spontanément sont énumérés par dose, selon les plages de fréquences suivantes :

Très courants ( $\geq 1/10$ )

Courants ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ )

Peu courants ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ )

Rares ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ )

Très rares ( $< 1/10\ 000$ )

#### Troubles du sang et du système lymphatique

Peu courant : lymphadénopathie

#### Troubles psychiatriques

Peu courant : insomnie

#### Troubles du système nerveux

Peu courants : étourdissements, paresthésies

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

Peu courant : vertige

#### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu courant : dyspnée

#### Troubles gastro-intestinaux

Courants : nausées, diarrhée

Peu courants : douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, gêne gastrique

#### Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Peu courants : prurit, éruption cutanée

#### Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu courants : dorsalgie, raideur musculosquelettique, cervicalgie, spasmes musculaires, douleur aux mains et aux pieds

#### Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Peu courants : réactions au point d'injection (comme ecchymose, induration, prurit, chaleur), asthénie, douleur thoracique, malaise

Pendant toute l'étude Q-PAN-002 un sujet qui avait reçu le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 a développé une paralysie faciale, mais cet effet indésirable n'a pas été évalué comme étant causé par le vaccin.

### **Enfants**

Dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à l'insu pour l'observateur et contrôlée par placebo, menée aux États-Unis, au Canada et en Thaïlande, 838 sujets âgés de 6 mois à 17 ans ont reçu un vaccin contre la grippe contenant la souche A/Indonesia/5/2005 (AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1; N = 607) ou un placebo (N = 231) sous forme d'une série de deux doses de vaccination de 0,25 mL (la moitié de la dose chez l'adulte).

La réactogénicité du vaccin a été sollicitée à l'aide de formulaires standards de déclaration des effets indésirables pendant 7 jours consécutifs suivant la vaccination par AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 ou un placebo (c'est-à-dire, du Jour 0 au Jour 6). Le tableau ci-dessous présente la fréquence moyenne des effets indésirables locaux et généraux sollicités suivant chaque dose du vaccin.



**Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables locaux ou généraux sollicités dans les 7 jours suivant chacune des vaccinations<sup>b</sup> chez des enfants âgés de 6 mois à 17 ans**

Effet indésirable	AREPANRIX <sup>MC</sup> H5N1		Placebo	
	Après la 1 <sup>re</sup> dose	Après la 2 <sup>e</sup> dose	Après la 1 <sup>re</sup> dose	Après la 2 <sup>e</sup> dose
<b>Enfants âgés de 6 mois à 17 ans</b>				
<b>Local</b>	<b>n = 602 sujets (%)</b>	<b>n = 592 sujets (%)</b>	<b>n = 229 sujets (%)</b>	<b>n = 223 sujets (%)</b>
Douleur au point d'injection	58,1	51,0	23,6	19,3
Enflure au point d'injection	5,0	3,9	0,0	0,4
Érythème au point d'injection	4,2	1,4	0,0	0,0
<b>Enfants âgés de 6 mois à 5 ans</b>				
<b>Général</b>	<b>n = 293 sujets (%)</b>	<b>n = 287 sujets (%)</b>	<b>n = 122 sujets (%)</b>	<b>n = 118 sujets (%)</b>
Irritabilité ou maussaderie	30,0	28,9	26,2	19,5
Somnolence	22,5	20,6	15,6	16,1
Perte d'appétit	18,4	15,7	17,2	14,4
Fièvre ≥ 38,0 °C	10,6	11,5	10,7	7,6
<b>Enfants âgés de 6 ans à 17 ans</b>				
<b>Général</b>	<b>n = 306 sujets (%)</b>	<b>n = 305 sujets (%)</b>	<b>n = 107 sujets (%)</b>	<b>n = 104 sujets (%)</b>
Myalgie	30,7	23,9	10,3	10,6
Céphalée	24,5	18,4	10,3	11,5
Fatigue	21,6	17,0	8,4	13,5
Arthralgie	11,8	8,5	2,8	6,7
Symptômes gastro-intestinaux <sup>a</sup>	8,8	6,9	12,1	6,7
Frissons	3,9	5,2	2,8	4,8
Transpiration	6,5	2,0	1,9	1,9
Fièvre ≥ 38,0 °C	3,6	3,3	0,9	1,9

<sup>a</sup> Nausées, vomissements, diarrhée ou douleur abdominale.

<sup>b</sup> Cohorte totale de vaccinés – Année 1

n = nombre de sujets ayant reçu des doses consignées

### **Effets indésirables postérieurs à la commercialisation**

Il n'y a pas de données de pharmacovigilance concernant l'administration du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1. L'expérience relative à l'innocuité des autres vaccins contre la grippe pandémique, ainsi que des vaccins saisonniers, est fournie ci-dessous.

### **Autres vaccins contre la grippe pandémique**

L'expérience relative à l'innocuité des deux autres vaccins suivants contre la grippe pandémique, le vaccin antigrippal AREPANRIX<sup>MC</sup> H1N1 (A/California/7/2009 H1N1, fabriqué au Québec, Canada) et le vaccin antigrippal Pandemrix<sup>MC</sup> (H1N1) (A/California/7/2009 H1N1, fabriqué à Dresde, en Allemagne), peut être pertinente pour AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 parce que ces vaccins contiennent également l'adjuvant AS03. Ces vaccins ont été largement utilisés pendant la grippe pandémique H1N1 de 2009.

Suite à l'approbation de ces vaccins antigrippaux contenant l'adjuvant AS03, les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de leur utilisation. Comme ces effets sont signalés spontanément dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible de fournir des estimations fiables de leur incidence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'administration du vaccin. Les effets indésirables décrits ici sont inclus parce que : a) ils représentent des réactions dont on sait qu'elles surviennent après les immunisations en général ou les immunisations contre la grippe en particulier; b) ils sont potentiellement graves; c) ils sont signalés assez fréquemment.

### **Troubles du système immunitaire**

Anaphylaxie, réactions allergiques

### **Troubles du système nerveux**

Convulsions fébriles, syndrome de Guillain Barré, somnolence, paresthésie

### **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

Œdème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

### **Troubles généraux et anomalies au point d'injection**

Réactions au point d'injection (comme de l'inflammation, une masse, de la nécrose, une ulcération)

Des études épidémiologiques menées dans plusieurs pays ont rapporté une association entre un autre vaccin contre la grippe pandémique (Pandemrix<sup>MC</sup> H1N1, fabriqué à Dresde, en Allemagne) et la narcolepsie, avec ou sans cataplexie. Ces études ont mis en évidence une augmentation du risque absolu de narcolepsie d'environ 1,4 à 8 cas supplémentaires par 100 000 enfants ou adolescents vaccinés et d'environ 1 cas supplémentaire par 100 000 adultes vaccinés, comparativement à des taux de base de 0,12 à 0,79 cas par 100 000 enfants ou adolescents par année et de 0,67 à 1,10 cas par 100 000 adultes par année. Cependant, les études observationnelles rétrospectives comportent plusieurs limites dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats. D'autres recherches sont nécessaires pour examiner l'association observée entre Pandemrix<sup>MC</sup> et la narcolepsie.

## **Vaccins saisonniers**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation des vaccins saisonniers trivalents sans l'adjuvant AS03 :

### Troubles du sang et du système lymphatique

Rare : thrombocytopénie transitoire.

### Troubles du système immunitaire

Rares : réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, conduisant dans de rares cas à un choc.

### Troubles du système nerveux

Rares : névralgie, convulsions.

Très rares : troubles neurologiques tels que l'encéphalomyélite, la névrite et le syndrome de Guillain-Barré.

### Troubles vasculaires

Très rare : vascularite avec atteinte rénale transitoire.

### Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Rares : œdème de Quincke, réactions cutanées généralisées, y compris urticaire

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

On ne dispose pas de données sur l'administration concomitante d'AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 et d'autres vaccins. Par conséquent, une telle administration concomitante n'est pas recommandée. Cependant, si l'on juge nécessaire d'administrer AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 avec un autre vaccin suite à une évaluation des bienfaits et des risques, l'immunisation doit être effectuée dans des membres distincts. Il convient de noter que l'intensité des effets indésirables peut être accrue.

La réponse immunitaire peut être diminuée chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

### **Interactions du médicament avec les tests de laboratoire**

Après la vaccination antigrippale, le test sérologique ELISA peut donner des résultats faussement positifs pour les anticorps au VIH-1, au virus de l'hépatite C et plus particulièrement au HTLV-1. Ces résultats faussement positifs transitoires pourraient être attribuables à la présence d'immunoglobulines M, en raison d'une réaction croisée induite par le vaccin. Pour cette raison, la confirmation d'un diagnostic d'infection par le VIH-1, le virus de l'hépatite C ou le HTLV-1 nécessite l'obtention d'un résultat positif à un test de confirmation propre au virus (p. ex. Western Blot ou immunotransfert).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée**

#### **Adultes (âgés de 18 ans et plus)**

Les adultes âgés de 18 ans et plus doivent recevoir deux doses (de 0,5 mL chacune) du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 contenant la souche Indonesia (H5N1), la première administrée à la date fixée et la deuxième au moins trois semaines après la première dose pour une efficacité maximale.

#### **Enfants (âgés de 6 mois à 17 ans)**

Les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 17 ans doivent recevoir deux doses (de 0,25 mL chacune) du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 contenant la souche Indonesia (H5N1), la première administrée à la date fixée et la deuxième au moins trois semaines après la première dose.

#### **Enfants âgés de moins de 6 mois**

L'emploi du vaccin n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

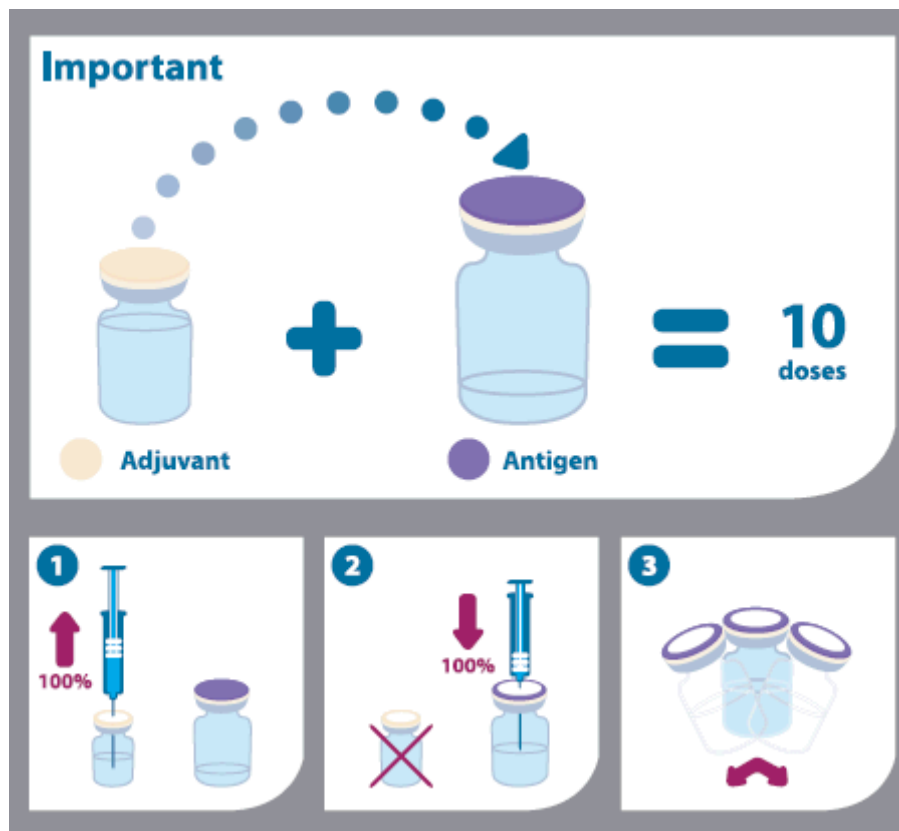
### **Administration**

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la partie antérolatérale de la cuisse (selon la masse musculaire).

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

AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 se présente en 2 flacons : un flacon multidose contenant l'antigène (suspension) et un autre flacon multidose contenant l'adjuvant (émulsion). La suspension (antigène) est translucide à blanchâtre, opalescente, pouvant sédimenter légèrement. L'émulsion est un liquide laiteux et homogène, blanchâtre à jaunâtre.

Les deux composants doivent être mélangés avant l'administration.



Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) ainsi que la suspension (antigène) doivent atteindre la température ambiante (laisser écouler au moins 15 minutes). Des sédiments blanchâtres peuvent être observés dans le flacon de suspension; ces sédiments font partie de l'aspect physique normal de la suspension. L'émulsion a l'apparence d'un liquide laiteux et homogène, blanchâtre à jaunâtre.
2. Chaque flacon doit être mélangé en le retournant et inspecté visuellement pour déceler toute particule étrangère (autre que les sédiments blancs décrits ci-dessus) ou tout aspect physique anormal. Dans un cas comme dans l'autre (incluant la présence de particules de caoutchouc provenant du bouchon), ne pas reconstituer ni administrer le vaccin.
3. Le vaccin est reconstitué en prélevant le contenu entier du flacon contenant l'émulsion d'adjuvant à l'aide d'une seringue de 5 mL et en l'ajoutant au flacon contenant la suspension d'antigène. Il est recommandé de munir la seringue d'une aiguille de calibre 23. Cependant, si ce calibre n'est pas disponible, on peut utiliser une aiguille de calibre 21. Le flacon contenant l'adjuvant doit être maintenu à l'envers pour faciliter le retrait de tout son contenu.

4. Après avoir ajouté l'adjuvant à l'antigène, le vaccin doit être soigneusement mélangé par inversion. Une fois reconstitué, le vaccin se présente sous forme d'une émulsion laiteuse et homogène, blanchâtre à jaunâtre. En cas d'aspect différent, ne pas administrer le vaccin.
5. Le volume du flacon d'AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 après le mélange est d'au moins 5 mL. Le vaccin doit être administré selon la posologie recommandée (voir la rubrique *Posologie et administration*).
6. Bien agiter le flacon par inversion avant chaque administration et l'inspecter visuellement pour déceler toute particule étrangère ou tout aspect physique anormal. Dans un cas comme dans l'autre (incluant la présence de particules de caoutchouc provenant du bouchon), ne pas administrer le vaccin.
7. Chaque dose de vaccin de 0,5 mL (pour les adultes âgés de plus de 18 ans) ou de 0,25 mL (pour les enfants âgés de 6 mois à 17 ans) est prélevée dans une seringue de 1 mL pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé de munir la seringue d'une aiguille de calibre ne dépassant pas 23.
8. Après le mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C). Si le vaccin mélangé est conservé au réfrigérateur, il faut le laisser atteindre la température ambiante (allouer un minimum de 15 minutes) avant chaque administration.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## **SURDOSAGE**

Il n'existe pas suffisamment de données concernant le surdosage.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action des vaccins antigrippaux de type A (H5N1) repose sur leur capacité à induire des anticorps contre l'hémagglutinine (HA) du virus, une protéine virale cruciale pour la pénétration du virus dans la cellule, ce qui a pour résultat de bloquer l'attachement du virus aux cellules respiratoires épithéliales humaines. Des niveaux précis de titres d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (IH) après l'immunisation par des vaccins avec des virus de la grippe inactivés, y compris les vaccins antigrippaux de type H5N1, n'ont pas été directement corrélés avec la protection contre la grippe; cependant, les titres d'anticorps ont été utilisés comme mesure de l'activité du vaccin. Dans certaines études humaines d'infection expérimentale avec d'autres virus de la grippe, des titres d'anticorps IH  $\geq 1:40$  ont été associés à un taux de protection contre la grippe allant jusqu'à 50 % des sujets.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

La durée de conservation est de 1,5 an, sur la base des antigènes contenus dans le vaccin. Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé dans les 24 heures (voir *Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin*).

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Présentations**

AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 est un vaccin à deux composants, contenant une suspension et une émulsion qui sont mélangées pour préparer une émulsion à injecter.

### **Composition**

Après avoir combiné et mélangé les deux composants, chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient 3,75 microgrammes<sup>1</sup> de la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1)<sup>2</sup> avec l'adjuvant AS03.

<sup>1</sup>hémagglutinine

<sup>2</sup>virus cultivés dans des œufs

L'adjuvant propriétaire AS03 de GlaxoSmithKline se compose de squalène (10,69 milligrammes par dose de 0,5 mL), DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes par dose de 0,5 mL) et polysorbate 80 (4,86 milligrammes par dose de 0,5 mL)

Comme agent de conservation, le vaccin contient 5 microgrammes de thimérosal USP par dose de 0,5 mL ou 2,5 microgrammes de mercure (Hg) organique par dose de 0,5 mL.

### **Excipients supplémentaires**

Thimérosal, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de potassium monobasique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables.

### **Résidus**

Résidus d'œuf, y compris de l'ovalbumine ( $\leq 0,083 \mu\text{g}$  par dose), du formaldéhyde, du sucrose et du désoxycholate de sodium.

### **Emballage**

2,5 mL de la suspension d'antigène sont contenus dans un flacon de 10 mL (en verre de type I) pour 10 doses, muni d'un bouchon (en élastomère de butyle sans latex). Une boîte contient 50 flacons.

2,5 mL de l'émulsion d'adjuvant sont contenus dans un flacon de 3 mL (en verre de type I) pour 10 doses, muni d'un bouchon (en élastomère de butyle sans latex). Une boîte contient 2 x 25 flacons.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Principe actif**

Nom propre : Vaccin contre la grippe (H5N1) fabriqué au Québec contenant l'adjuvant AS03

Propriétés physicochimiques : Émulsion pour injection

L'antigène HA du virus de la grippe H5N1 est préparé à partir de virus cultivé dans la cavité allantoïque d'œufs embryonnés de poule. Le virus est inactivé par l'exposition à des rayons ultraviolets, suivie d'un traitement au formaldéhyde, puis il est purifié par centrifugation et fragmenté à l'aide de désoxycholate de sodium. L'antigène est suspendu dans une solution de tampon de phosphate. La suspension d'antigène viral contient 15 µg HA/mL de la souche A/Indonesia/5/2005, 20 µg/mL de thimérosal (un dérivé du mercure) comme agent de conservation et une solution saline tamponnée au phosphate composée de chlorure de sodium, chlorure de potassium, hydrogénophosphate de disodium, dihydrogénophosphate de potassium et d'eau pour préparations injectables. La substance du vaccin contient des quantités infimes de protéines d'œuf, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

L'adjuvant AS03 est préparé séparément et se présente comme une émulsion liquide laiteuse et homogène, blanchâtre à jaunâtre. La phase huileuse contient deux huiles biodégradables, du squalène et du DL- $\alpha$ -tocophérol. La phase aqueuse contient une solution saline tamponnée au phosphate et du polysorbate 80.

#### **Caractéristiques du produit**

Le produit se présente sous la forme de deux flacons distincts qui doivent être mélangés avant l'administration. Le vaccin final est préparé en prélevant l'adjuvant AS03 et en l'ajoutant à l'antigène viral. Le vaccin reconstitué se présente sous forme d'une émulsion laiteuse et homogène, blanchâtre à jaunâtre.

### **ESSAIS CLINIQUES**

#### **Aspect démographique et plan de l'étude**

Cinq études menées avec le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 (Q-Pan-H5N1-001, Q-Pan-H5N1-002, Q-Pan-H5N1-005, Q-Pan-H5N1-009 et Q-Pan-H5N1-021) sont présentées. Un aperçu des études est présenté dans le tableau ci-dessous.



**Tableau 3 : Résumé du plan de l'étude et des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans l'indication précise**

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, calendrier, voie d'administration	Nombre de sujets inscrits	Âge moyen (intervalle)	Sexe
<b>Q-Pan-H5N1-001</b>	Ph I/II, à l'insu pour l'observateur, à répartition aléatoire et à contrôle actif. Équivalence des souches D et Q	A/Indo Q-Pan H5N1 - 3,75 µg HA (pas d'adjuvant) - 3,75 µg HA + AS03 <sub>A</sub> - 3,75 µg HA + AS03 <sub>B</sub>  A/Indo D-Pan H5N1 - 3,75 µg HA + AS03 <sub>A</sub> - 3,75 µg HA + AS03 <sub>B</sub>  Groupes de contingence : A/Indo Q-Pan H5N1 - 1,9 µg HA + AS03 <sub>A</sub> - 1,9 µg HA + AS03 <sub>B</sub>  2 doses (Jours 0, 21) – injection IM	Q : 481 D : 299	38,6 ans (18-64) (groupe principal)  39,5 % (18-64) Groupes de contingence	F : 57,8 % M : 42,2 % (groupe principal)  F : 56,0 % M : 44,0 % Groupes de contingence
<b>Q-Pan-H5N1-002</b>	Phase III, à l'insu pour l'observateur, à répartition aléatoire et contrôlée contre placebo. Cohérence clinique	A/Indo Q-Pan H5N1 - 3,75 µg HA (3 lots) + AS03 <sub>A</sub> (3 lots)  Placebo (témoin)  2 doses (Jours 0, 21) – injection IM	Q : 3 422 Pl. : 1 139	38,6 ans (18-64)  71,9 ans (65-91)	F : 57,0 % M : 43,0 %  F : 54,9 M : 45,1
<b>Q-Pan-H5N1-009</b>	Phase II, ouverte et à répartition aléatoire. Essai sur l'intervalle posologique	A/Indo Q-Pan H5N1 - 3,75 µg HA + AS03 <sub>A</sub>  2 doses (Jours 0, 21; Jours 0, 14; Jours 0, 7 ou Jours 0, 0) – Injection IM	312	40,3 ans (18-65)	F : 53,2 % M : 46,8 %

<b>Q-Pan-H5N1-005</b>	Phase II, à l'insu pour l'observateur et à répartition aléatoire Primo-immunisation/rappel hétérologue	<u>Sensibilisation active (une dose) :</u> A/Indo Q-Pan H5N1 - 7,5 µg HA + AS03 <sub>B</sub> - 3,75 µg HA + AS03 <sub>B</sub> - 7,5 µg HA + AS03 <sub>A</sub> - 3,75 µg HA + AS03 <sub>A</sub>  <u>Rappel (une dose) :</u> A/Turkey Q-Pan H5N1 - 7,5 µg HA + AS03 <sub>B</sub> - 3,75 µg HA + AS03 <sub>B</sub> - 7,5 µg HA + AS03 <sub>A</sub> - 3,75 µg HA + AS03 <sub>A</sub>  Placebo (une dose)  2 doses de vaccin actif et 1 dose de placebo (Jour 0, mois 6 et 18) – injection IM	841	50,0 ans (18-87)	F : 60,0 % M : 40,0 %
<b>Q-Pan-H5N1-021</b>	Phase II/III, à l'insu pour l'observateur, à répartition aléatoire et contrôlée	Q-Pan H5N1 (1,9 µg HA, souche A/Indonesia + AS03 <sub>B</sub> )  Placebo (solution saline tamponnée au phosphate)  2 doses (Jours 0, 21) – injection IM	607  231	85,7 mois (6-215)  82,8 mois (6-215)	F : 47,0 % M : 53,0 %  F : 50,2 % M : 49,8 %

D- et Q-, représentent Dresde (Allemagne) et Québec (Canada) pour les sources de production de l'antigène, respectivement. Pl. représente les sujets recevant le placebo. HA : hémagglutinine A/Vietnam, souche H5N1 A/Vietnam/1194/2004. A/Indo, souche H5N1 A/Indonesia/05/2005. F et M représente des sujets de sexe féminin et masculin, respectivement. Groupes de contingence représente les groupes de contingence au sein de l'étude clinique. AS03<sub>A</sub> et AS03<sub>B</sub> représentent 250 µL et 125 µL d'AS03, respectivement. IM représente intramusculaire.

Les caractéristiques démographiques des sujets recrutés dans les essais Q-Pan chez l'adulte sont les suivantes : tous les sujets des essais Q-Pan réalisés auprès des adultes avaient plus de 18 ans. La majorité des sujets (au moins 85,0 %) des essais Q-Pan-H5N1-001, -002,-005 et -009 étaient des Caucasiens blancs. Le profil démographique des différents groupes de traitement et les tranches d'âge étaient comparables en ce qui concerne la distribution relative au sexe et à l'origine ethnique.

Dans l'étude Q-Pan-H5N1-021, pour l'ensemble de la population, l'âge moyen était de 7 ans (tranche d'âge : 6 mois à 17 ans); 52 % des sujets étaient de sexe masculin et la répartition en fonction de la race était la suivante : 45 % de blancs, 15 % de noirs, 35 % d'Asiatiques et 5 % d'autres races ou groupes ethniques.

## Résultats des études

Les réponses immunitaires à médiation humorale, aussi bien homologues (contre la souche H5N1 contenue dans le vaccin) que croisées (contre des souches H5N1 non contenues dans le vaccin) suite à deux doses de vaccin administrées à 21 jours d'intervalle, sont décrites. La persistance de la réponse immunitaire 6 mois après la vaccination est également présentée. En outre, des données limitées obtenues en utilisant un autre calendrier (2 doses administrées à 14 jours d'intervalle) et la réponse immunitaire suite à un rappel avec une souche hétérologue sont également décrites.

Les réponses immunitaires à médiation humorale à la souche du vaccin ont été mesurées par des tests d'inhibition de l'hémagglutination et de neutralisation du virus. Les réponses immunitaires à médiation humorale décrites, dirigées contre une souche variante, ont été mesurées par l'inhibition de l'hémagglutination.

Les réponses d'inhibition de l'hémagglutination sont présentées en tant que taux de séroprotection (défini comme la proportion des sujets dont le titre d'anticorps est  $\geq 1:40$ ), taux de séroconversion (défini comme la proportion des sujets qui soit étaient séronégatifs avant la vaccination et ont un titre d'anticorps protecteurs après la vaccination  $\geq 1:40$ , soit étaient séropositifs avant la vaccination et ont une augmentation d'un facteur 4 au moins du titre d'anticorps protecteurs après la vaccination) et facteur d'augmentation de la moyenne géométrique (défini comme le rapport entre les moyennes géométriques des titres après et avant la vaccination). Les critères (CHMP/ BWP/ 214/ 96) du CHMP (Comité européen pour les produits médicaux à usage humain) applicables à ces paramètres sont définis comme suit :

- Taux de séroprotection :  $> 70\%$  pour les sujets âgés de 18 à 60 ans et  $> 60\%$  pour les sujets de plus de 60 ans
- Taux de séroconversion :  $> 40\%$  pour les sujets âgés de 18 à 60 ans et  $> 30\%$  pour les sujets de plus de 60 ans
- Facteur d'augmentation de la moyenne géométrique :  $> 2,5$  pour les sujets âgés de 18 à 60 ans et  $> 2,0$  pour les sujets de plus de 60 ans.

Bien que les critères du CHMP (fondés sur des taux estimés) ne soient pas spécifiquement définis pour les sujets pédiatriques, on a utilisé les mêmes critères que pour les adultes âgés de 18 à 60 ans. Il convient de noter que les critères (CBER, 2007) du CBER (pour *Center for Biologics Evaluation and Research*) quant à une immunogénicité acceptable chez les adultes âgés de 18 à 60 ans (utilisant des valeurs cibles semblables, mais fondées sur l'atteinte de la limite inférieure de l'IC à 95 % au lieu d'un taux estimé) ont été jugés explicitement pertinents pour les enfants.

Les réponses de neutralisation du virus sont présentées en tant que taux de réponse au vaccin, défini comme le pourcentage de sujets affichant une augmentation d'un facteur 4

au moins du titre des anticorps sériques neutralisants (entre les moments avant et après la primovaccination, ou avant et après la vaccination de rappel).

### Adultes âgés de 18 à 60 ans et de plus de 60 ans

#### Réponse immunitaire contre la souche du vaccin

L'immunogénicité du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 contenant la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) a été évaluée dans un essai clinique (Q-Pan-H5N1-002) dans lequel des sujets âgés de 18 à 60 ans (N = 1 488) et d'âge > 60 ans (N = 479) ont reçu deux doses de vaccin à 21 jours d'intervalle. Le tableau ci-après présente la réponse des anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination vingt et un jours après la deuxième dose et la persistance 6 mois après la première vaccination :

**Tableau 4 : Réponse d'inhibition de l'hémagglutination contre la souche vaccinale A/Indonesia/5/2005**

Paramètre	Contre la souche A/Indonesia/5/2005			
	21 jours après la 2 <sup>e</sup> dose		6 mois après la 1 <sup>re</sup> dose	
	18-60 ans	> 60 ans	18-60 ans	> 60 ans
<b>Nombre de sujets</b>	1488	479	353	104
<b>Taux de séroprotection % (IC de 95 %)</b>	91,0 (89,4-92,4)	76,8 (72,8-80,5)	62,2 (56,8-67,1)	63,5 (53,4-72,7)
<b>Taux de séroconversion % (IC de 95 %)</b>	91,0 (89,4-92,4)	76,4 (72,3-80,1)	62,2 (56,8-67,1)	62,5 (52,5-71,8)
<b>Facteur d'augmentation de la moyenne géométrique (IC de 95 %)</b>	51,4 (47,8-55,3)	17,2 (14,9-19,9)	7,4 (6,3-8,7)	7,8 (5,9-10,4)

Cohorte conforme au protocole

IC = Intervalle de confiance

Vingt et un jours après la deuxième dose, les taux de réponse au vaccin (réponse d'anticorps neutralisants contre le virus) étaient de 94,4 % chez les sujets âgés de 18 à 60 ans et de 80,4 % chez les sujets de plus de 60 ans.

Dans un autre essai clinique (Q-Pan-H5N1-009), des sujets âgés de 18 à 64 ans ont reçu deux doses du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 selon deux calendriers différents. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection était de 92,8 % chez les sujets ayant reçu deux doses à intervalle de 14 jours et de 95,2 % chez les sujets ayant reçu deux doses à intervalle de 21 jours.

#### Réponse immunitaire croisée contre une souche hétérologue

La réponse immunitaire croisée contre une souche hétérologue A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a été évaluée dans un essai clinique (Q-Pan-H5N1-001), dans lequel des sujets âgés de 18 à 64 ans (N = 144) ont reçu deux doses de vaccin à 21 jours d'intervalle. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) étaient de 63,9 %, 61,8 % et 7,6, respectivement.

### Réponse immunitaire après un rappel hétérologue

Dans l'essai Q-Pan-H5N1-005, des sujets âgés de 18 ans et plus ont reçu une dose de rappel du vaccin contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 18 mois après avoir reçu une dose unique du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 ou 6 mois après une dose de placebo. Dix jours après la dose de rappel, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur d'augmentation de la moyenne géométrique contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 étaient de 95,2 %, 85,5 % et 32,0, respectivement dans le groupe qui avait reçu la primovaccination par AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1, tandis qu'ils étaient de 64,6 %, 44,4 % et 4,0, respectivement dans le groupe qui n'avait pas reçu de primovaccination.

### **Enfants (âgés de 6 mois à 17 ans)**

L'immunogénicité du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 contenant la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique (Q-Pan-H5N1-021) menée chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans (N = 607) ayant reçu deux doses (de 0,25 mL chacune) du vaccin à 21 jours d'intervalle. La persistance de la réponse immunitaire a aussi été évaluée chez environ 50 % des sujets, à 6 mois (182 jours) et environ 50 % des sujets à 1 an (385 jours) après l'administration de la première dose du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1.

Le tableau ci-dessous présente la réponse d'inhibition de l'hémagglutination contre la souche vaccinale A/Indonesia/5/2005 vingt et un jours après l'administration de la deuxième dose (Jour 42) et la persistance 6 mois après la première vaccination.

**Tableau 5 : Réponse d'inhibition de l'hémagglutination contre la souche vaccinale A/Indonesia/5/2005**

Paramètre	Contre la souche A/Indonesia/5/2005					
	21 jours après la 2 <sup>e</sup> dose			6 mois après la 1 <sup>re</sup> dose		
	6 mois à < 36 mois	3 ans à < 9 ans	9 ans à < 18 ans	6 mois à < 36 mois	3 ans à < 9 ans	9 ans à < 18 ans
<b>Nombre de sujets</b>	175	185	203	84	89	87
<b>Taux de séroprotection %<sup>1</sup></b> (J42 : IC à 98,3 %) (J182 : IC à 95 %)	100,0 (97,3, 100,0)	99,5 (96,4, 100,0)	99,0 (95,8, 99,9)	95,2 (88,3, 98,7)	84,3 (75,0, 91,1)	72,4 (61,8, 81,5)
<b>Taux de séroconversion %</b> (IC à 95 %)	100,0 (97,9, 100,0)	99,5 (97,0, 100,0)	99,0 (96,5, 99,9)	95,2 (88,3, 98,7)	84,3 (75,0, 91,1)	70,1 (59,4, 79,5)
<b>Moyenne géométrique des titres</b> (IC à 95 %)	777,1 (705,6, 855,9)	543,8 (484,9, 609,8)	416,2 (371,5, 466,2)	90,6 (78,1, 105,0)	57,4 (50,8, 64,9)	50,2 (43,3, 58,2)

Cohorte conforme au protocole

<sup>1</sup>Le taux de séroprotection au Jour 42 (21 jours après la 2<sup>e</sup> dose) constituait le critère d'évaluation primaire; les intervalles de confiance à 98,3 % sont présentés afin de compenser les tests multiples au sein des divers groupes d'âge. Toutes les autres analyses sont descriptives et non ajustées pour les tests multiples et les intervalles de confiance à 95 % sont donc présentés.

En plus des résultats présentés au tableau 5, la persistance de la réponse immunitaire a continué de diminuer au Jour 385 mais est demeurée au-delà de la référence, affichant des taux de séroprotection de 85,7 % pour 6 mois à < 36 mois, 55,3 % pour 3 ans à < 9 ans et 28,4 % pour 9 ans à < 18 ans.

Les réponses obtenues avec l'action des anticorps neutralisants contre la souche homologue A/Indonesia/5/2005 et contre la souche A/Vietnam/1194/2004 résultant d'une dérive antigénique ont aussi été évaluées chez environ 40 sujets vingt et un jours après l'administration de la deuxième dose dans le cadre de l'étude Q-Pan-H5N1-021. Le taux de réponse au vaccin homologue était supérieur à 97,5 % chez tous les sujets. Pour la souche A/Vietnam/1194/2004 résultant d'une dérive antigénique, le taux de réponse au vaccin était de 40,0 %, 72,2 % et 88,2 % chez les enfants âgés de 9 ans à < 18 ans, 3 ans < 9 ans et 6 mois < 36 mois, respectivement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Renseignements provenant d'études non cliniques

La capacité d'induire une protection contre une souche de vaccin homologue a été évaluée non cliniquement avec la souche A/Indonesia/05/05 (H5N1) en utilisant un modèle d'infection expérimentale chez les furets.

### Infection expérimentale par une souche H5N1 homologue (A/Indonesia/5/2005)

Dans l'expérience de protection homologue, des furets n'ayant jamais été exposés au virus (six furets/groupe) ont été immunisés par voie intramusculaire par un vaccin candidat contenant trois doses différentes de l'antigène H5N1 provenant de la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (7,5, 3,8 et 1,9 microgrammes d'antigène HA) avec la dose entière standard d'adjuvant (AS03<sub>A</sub>) ou une demi-dose (AS03<sub>B</sub>) d'AS03. Les groupes témoins étaient constitués de furets immunisés par l'adjuvant seulement, et par le vaccin sans adjuvant (7,5 microgrammes d'antigène HA). Les furets ont été vaccinés aux Jours 0 et 21, puis infectés expérimentalement par voie intratrachéale au Jour 49 par une souche sauvage homologue du virus A/Indonesia/5/2005. Seulement 50 % des furets immunisés par le vaccin antigrippal sans adjuvant ont été protégés de la mort; ces furets ont présenté des charges virales pulmonaires et un degré d'excrétion virale dans les voies respiratoires supérieures légèrement plus bas que ceux des furets immunisés par l'adjuvant seul. Par contre, la combinaison d'une gamme de doses de l'antigène H5N1 avec l'adjuvant AS03 a pu protéger les furets de la mort (100 % de protection) et réduire les charges virales pulmonaires ainsi que l'excrétion virale après l'infection expérimentale par voie intratrachéale par une souche homologue du virus H5N1.

## **TOXICOLOGIE**

Les données non cliniques issues d'études traditionnelles sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité à une dose unique ou à des doses répétées, la tolérance locale, la fertilité chez la femelle, la toxicité embryologique, fœtale et postnatale (jusqu'à la fin de la période de lactation) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1

Vaccin fabriqué au Québec contre la grippe pandémique (H5N1) contenant l'adjuvant AS03

Le présent dépliant, qui constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1, s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce vaccin :

Le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 est indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par le virus de sous-type H5N1 contenu dans le vaccin. Cette indication est basée sur des données immunologiques parce que le vaccin n'a pas été évalué dans des essais cliniques d'efficacité contre la grippe. AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 doit être utilisé selon les directives officielles.

##### Les effets de ce vaccin :

Après l'administration du vaccin, le système immunitaire (système de défense naturelle de l'organisme) produit des anticorps contre le virus H5N1. On s'attend à ce que les anticorps protègent les personnes vaccinées contre la maladie causée par la grippe. Aucun des ingrédients contenus dans ce vaccin ne peut causer la grippe. Ce vaccin ne contient aucun virus vivant.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 pourrait ne pas protéger entièrement toutes les personnes vaccinées.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

Ne vous faites pas vacciner si vous avez déjà présenté une réaction allergique menaçant la vie à :

- des protéines d'œufs (œuf ou produits d'œufs) ou des protéines de poulet
- un autre vaccin antigrippal
- tout ingrédient contenu dans le vaccin

Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

L'antigène du virus de la grippe H5N1 dérivé de la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) et l'adjuvant AS03.

L'adjuvant AS03 présent dans le vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 accentue la réponse immunitaire induite par le vaccin et contient des molécules d'origine naturelle (squalène et vitamine E) en plus d'un émulsifiant (polysorbate 80).

##### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Le thimérosal, un dérivé du mercure, est ajouté comme agent de conservation. Chaque dose chez l'adulte contient 2,5 microgrammes de mercure (la dose chez l'enfant en contenant 1,25 microgramme). Les autres ingrédients comprennent : quantités infimes de protéines d'œufs, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

##### Les formes posologiques sont :

AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 est un vaccin à deux composants, présenté sous forme d'une suspension translucide à blanchâtre, opalescente, pouvant sédimenter légèrement, qui contient un antigène et une émulsion blanchâtre à jaunâtre renfermant l'adjuvant AS03. AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 est une émulsion pour injection.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

**Informez votre médecin ou infirmier immédiatement si vous présentez ces réactions peu de temps après avoir reçu le vaccin :**

- éruption cutanée
- serrement à la gorge
- essoufflement

AVANT de recevoir AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1, mentionnez à votre médecin ou votre infirmière si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique, autre qu'une réaction allergique soudaine mettant la vie en danger, à quelque ingrédient contenu dans le vaccin.
- vous souffrez d'une infection grave accompagnée d'une forte fièvre. Dans de tels cas, la vaccination pourrait être retardée jusqu'à la guérison. Une infection mineure comme un rhume ne devrait pas poser problème, mais parlez-en à votre médecin.
- votre système immunitaire est affaibli en raison de la prise de médicaments ou d'une maladie comme le VIH. Dans de tels cas, vous pourriez ne pas retirer tous les bienfaits de la vaccination.

Un évanouissement peut survenir après une injection au moyen d'une aiguille, ou même avant, par conséquent avisez le médecin ou l'infirmière s'il vous est déjà arrivé de vous évanouir lors d'une précédente injection.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites à votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou d'autres vaccins.

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur l'administration d'AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 avec d'autres vaccins. AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 ne devrait pas être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, si l'on ne peut éviter une telle co-administration, l'autre vaccin doit être injecté dans l'autre bras. Tout effet secondaire qui survient peut être plus grave.



## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Chaque dose est injectée dans votre muscle du haut du bras ou dans la cuisse.

Les adultes âgés de 18 ans et plus doivent recevoir deux doses (de 0,5 mL chacune) du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 contenant la souche Indonesia (H5N1), la première administrée à la date fixée et la deuxième au moins trois semaines après la première dose pour une efficacité maximale.

Les enfants âgés de 6 mois à 17 ans doivent recevoir deux doses (de 0,25 mL chacune) du vaccin AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 contenant la souche Indonesia (H5N1), la première administrée à la date fixée et la deuxième au moins trois semaines après la première dose.

*L'emploi du vaccin n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 mois.*

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tout autre médicament, AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1 peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires courants et très courants sont généralement légers et ne devraient durer qu'un jour ou deux.

**Très courants** (plus de 1 cas sur 10 doses du vaccin) :

- Douleur au point d'injection
- Mal de tête
- Fatigue
- Douleurs musculaires et articulaires

**Courants** (jusqu'à 1 cas sur 10 doses du vaccin)

- Rougeur ou enflure au point d'injection
- Fièvre
- Frissons
- Transpiration
- Nausées, diarrhée

**Rares** (jusqu'à 1 cas sur 100 doses du vaccin)

- Réactions au point d'injection telles ecchymose (bleu), masse dure, démangeaison et chaleur
- Enflure des ganglions
- Vertige
- Sensation de malaise général
- Faiblesse inhabituelle
- Vomissements, maux d'estomac, sensation inconfortable dans l'estomac, éructation après avoir mangé (rots)
- Incapacité de dormir
- Picotement ou engourdissement au niveau des mains et des pieds
- Essoufflement
- Douleur thoracique
- Démangeaison, éruption cutanée
- Douleur au dos ou au cou, raideur musculaire, spasmes musculaires, douleurs dans les membres, par ex., dans la jambe ou la main

Chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans, les effets secondaires supplémentaires suivants ont été observés :

**Très courants** (plus de 1 cas sur 10 doses du vaccin) :

- Perte d'appétit
- Irritabilité
- Somnolence

*Les effets indésirables suivants ont été observés avec d'autres vaccins antigrippaux contenant l'adjuvant AS03 pendant la pandémie de grippe A (H1N1) en 2009.*

- Des réactions allergiques, si non traitées, donnant lieu à une chute dangereuse de la tension artérielle pouvant mener à un état de choc. Les médecins sont au courant de cette possibilité et disposent d'un traitement d'urgence si cela se produit
- Inflammation au point d'injection
- Enflure sous la peau donnant lieu à des papules généralement autour des yeux et des lèvres mais pouvant aussi se retrouver sur les mains et les pieds
- Engourdissement et sensation de picotements
- Troubles neurologiques tels des convulsions, de la somnolence et un type de paralysie mieux connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré

*Les effets indésirables additionnels suivants ont été observés avec d'autres vaccins saisonniers commercialisés.*

- Douleurs pulsatiles ou en coup de poignard graves dans un ou plusieurs nerfs
- Faible numération plaquettaire pouvant causer un saignement ou une ecchymose
- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant causer des éruptions cutanées, des douleurs articulaires ou des problèmes rénaux)
- Troubles neurologiques tels une encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), une névrite (inflammation des nerfs)

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus lors de la vaccination par AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver le vaccin au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

**Afin de surveiller la sécurité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille les rapports de cas concernant les effets indésirables après la vaccination.**

**Pour les professionnels de la santé :**

Si un patient présente un effet indésirable après une vaccination, veuillez remplir la Déclaration d'effets secondaires suivant l'immunisation appropriée et l'envoyer au Bureau de santé de votre province/territoire.

**Pour le grand public :**

Si vous présentez un effet indésirable après une vaccination, veuillez demander à votre médecin, infirmier ou pharmacien de remplir une Déclaration d'effets secondaires suivant l'immunisation.

Si vous avez des questions à poser ou éprouvez des difficultés à contacter votre Bureau de santé local, veuillez contacter la section de la Sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada.

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

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

**Par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca**

**sur le Web : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>**

**Par courrier :**

**Agence de la santé publique du Canada  
Unité de l'innocuité des vaccins  
130, chemin Colonnade  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
I.A. 6502A**

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre prestataire de soins de santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.***

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés  
AREPANRIX<sup>MC</sup> H5N1

Dernière révision : 31 janvier 2017

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la notice d'accompagnement complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur :

GlaxoSmithKline Inc.  
7333, chemin Mississauga  
Mississauga (Ontario) L5N 2B8  
1 800 387-7374

Ce dépliant a été préparé par GlaxoSmithKline Inc.