

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

AREPANRIX^{MC} H5N1

Vaccin contre la grippe pandémique H5N1 contenant l'adjuvant AS03
Suspension et émulsion pour émulsion pour injection

Code ATC : J07BB02

Fabriqué par :
Corporation ID Biomédical du Québec
Québec (Québec) Canada

Date de l'autorisation initiale :
2013, 02, 13

Distribué par :
GlaxoSmithKline Inc.
100 Milverton Drive
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1

Date de révision :
2024, 12, 03

Numéro de contrôle de la présentation : 291222

*©2024 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.*

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2024-12
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration.....	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	9
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.4 Interactions médicament-médicament.....	15
Utilisation avec d'autres vaccins.....	15
9.7 Interactions du médicament-examens de laboratoire.....	15

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie.....	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	17
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	17
14.2	Résultats de l'étude.....	20
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AREPANRIX^{MC} H5N1 (vaccin contre la grippe pandémique H5N1 contenant l'adjuvant AS03) 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 [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

AREPANRIX^{MC} H5N1 doit être utilisé selon les directives officielles.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 6 mois à 17 ans) : D'après les données soumises qui ont été examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'immunogénicité d'AREPANRIX^{MC} H5N1 dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [14.2 Résultats de l'étude](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

AREPANRIX^{MC} H5N1 est contre-indiqué chez les patients ayant des 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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^{MC} H5N1 contenant la souche A/American wigeon/South Carolina (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^{MC} H5N1 contenant la souche A/American wigeon/South Carolina (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.

4.4 Administration

Pour usage par voie intramusculaire seulement. Ne pas injecter par voie intravasculaire.

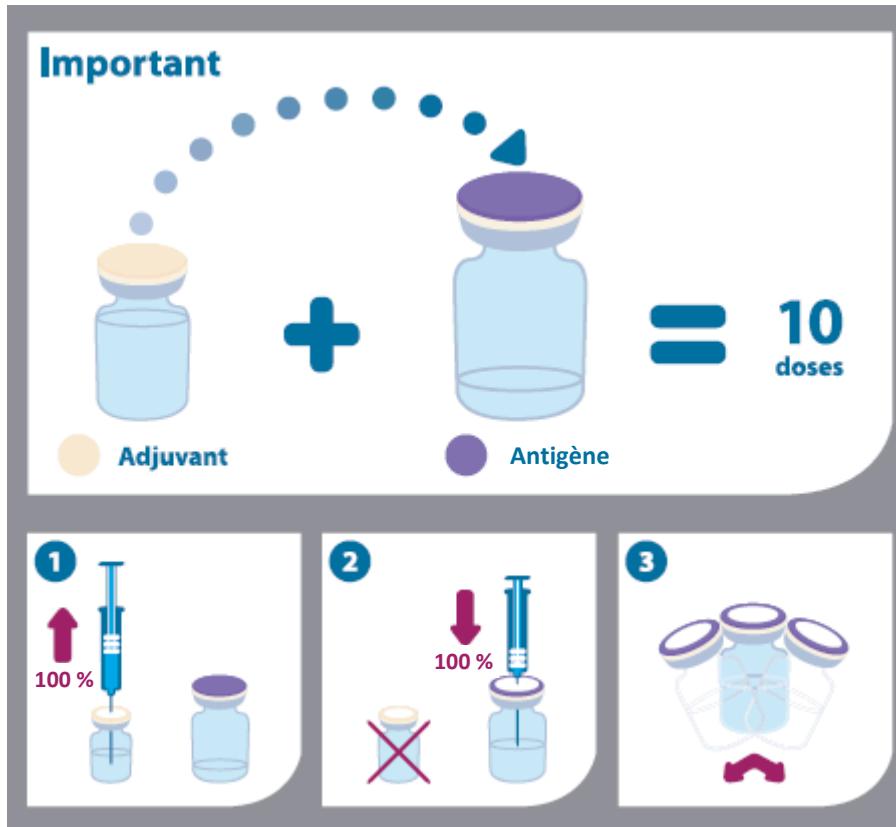
Le site d'injection privilégié est la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons ou le muscle deltoïde (partie supérieure du bras) chez les enfants et les adultes. Le vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière ni dans les régions où il peut y avoir un tronc nerveux important ou un vaisseau sanguin de gros calibre.

Mode d'emploi :

AREPANRIX^{MC} H5N1 ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Utilisation avec d'autres vaccins](#)).

AREPANRIX^{MC} 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 ayant l'apparence d'un liquide laiteux et homogène, blanchâtre à jaunâtre. En cas d'aspect différent, ne pas administrer le vaccin.
5. Le volume du flacon d'AREPANRIX^{MC} H5N1 après le mélange est d'au moins 5 mL. Le vaccin doit être administré selon la posologie recommandée (voir [4 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.

5 SURDOSAGE

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

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

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 la 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 1 : Formes posologiques, concentrations, et composition

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension et émulsion pour émulsion pour injection Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient 3,75 mcg de la souche A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) avec l'adjuvant AS03, composé de squalène, de DL- α -tocophérol et de polysorbate 80	Chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour préparations injectables, hydrogénophosphate de disodium, thimérosal. Quantités infimes de protéines d'œuf notamment d'ovalbumine ($\leq 0,083$ mcg par dose), de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

Description

Le vaccin antigrippal AREPANRIX^{MC} 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- α -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.

Formes posologiques

AREPANRIX^{MC} 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 mcg¹ de la souche A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1)² avec l'adjuvant AS03.

¹ hémagglutinine

² 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- α -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 mcg de thimérosal USP par dose de 0,5 mL ou 2,5 mcg de mercure (Hg) organique par dose de 0,5 mL.

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 10 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 10 flacons.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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^{MC} 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 suivant un évanouissement.

On ne dispose pas de données sur l'administration concomitante d'AREPANRIX^{MC} H5N1 et d'autres vaccins. Par conséquent, une telle administration concomitante n'est pas recommandée. Cependant, si l'on juge nécessaire d'administrer AREPANRIX^{MC} H5N1 avec un autre vaccin suivant 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.

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.

Neurologique

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^{MC} 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets, chez les femmes enceintes, du vaccin AREPANRIX^{MC} 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.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

L'emploi du vaccin AREPANRIX^{MC} H5N1 n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 mois.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les symptômes signalés après la vaccination par AREPANRIX^{MC} 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 de l'étude clinique Phase III Q-PAN-H5N1-002 étaient : douleur (83.2%), rougeur (8.5%) et enflure (10.4%) au point d'injection, douleurs musculaires (45.2%), céphalée (34.9%), fatigue (34.0%), douleurs articulaires (25.3%), fièvre (4.6%), frissons (16.7%), transpiration (10.7%), nausées (2.8%) et diarrhée (2.6%). Chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans, les effets indésirables suivants ont également été observés fréquemment : irritabilité (43.5%), somnolence (34.4%) et perte d'appétit (26.9%).

8.2 Effets indésirables observés dans les études 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.

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/Indonesie/5/2005 (AREPANRIX^{MC} 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 mcg 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^{MC} 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 2 : 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^a) – Étude Q-PAN-H5N1-002

Effet indésirable	AREPANRIX ^{MC} H5N1		Placebo	
	Après la 1 ^{re} dose N = 3 372 sujets (%)	Après la 2 ^e dose N = 3 275 sujets (%)	Après la 1 ^{re} dose N = 1 118 sujets (%)	Après la 2 ^e dose N = 1 091 sujets (%)
Local				
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
Général	N = 3 367 sujets (%)	N = 3 272 sujets (%)	N = 1 118 sujets (%)	N = 1 092 sujets (%)
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
Douleurs articulaires	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

^a 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} H5N1 contenant la souche A/Indonesie/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 ($< 1/10\ 000$)

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des adultes :

Tableau 3 : Effets indésirables signalés chez des adultes

Classification par discipline médicale	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du sang et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Peu courant
Troubles psychiatriques	Insomnie	Peu courant
Troubles du système nerveux	Étourdissements, paresthésies	Peu courants
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu courant
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	Peu courant
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, diarrhée	Courants
	Douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, gêne gastrique	Peu courants
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée	Peu courants
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie, raideur musculosquelettique, cervicalgie, spasmes musculaires, douleur aux mains et aux pieds	Peu courants
Troubles généraux et anomalies au point d'injection	Réactions au point d'injection (comme ecchymose, induration, prurit, chaleur), asthénie, douleur thoracique, malaise	Peu courants

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – 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/Indonesie/5/2005 (AREPANRIX^{MC} 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^{MC} 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 4 : Fréquence des effets indésirables locaux ou généraux sollicités dans les 7 jours suivant chacune des vaccinations^b chez des enfants âgés de 6 mois à 17 ans

Effet indésirable	AREPANRIX ^{MC} H5N1		Placebo	
	Après la 1 ^{re} dose	Après la 2 ^e dose	Après la 1 ^{re} dose	Après la 2 ^e dose
Enfants âgés de 6 mois à 17 ans				
Local	n = 602 sujets (%)	n = 592 sujets (%)	n = 229 sujets (%)	n = 223 sujets (%)
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
Enfants âgés de 6 mois à 5 ans				
Général	n = 293 sujets (%)	n = 287 sujets (%)	n = 122 sujets (%)	n = 118 sujets (%)
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
Enfants âgés de 6 ans à 17 ans				
Général	n = 306 sujets (%)	n = 305 sujets (%)	n = 107 sujets (%)	n = 104 sujets (%)
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	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

^a Nausées, vomissements, diarrhée ou douleur abdominale.

^b Cohorte totale de vaccinés – Année 1

n = nombre de sujets ayant reçu des doses consignées

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Il n'y a pas de données de pharmacovigilance concernant l'administration du vaccin AREPANRIX^{MC} 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^{MC} H1N1 (A/California/7/2009 H1N1, fabriqué au Québec, Canada) et le vaccin antigrippal Pandemrix^{MC} (H1N1) (A/California/7/2009 H1N1, fabriqué à Dresde, en Allemagne), peut être pertinente pour AREPANRIX^{MC} H5N1 parce que ces vaccins contiennent également l'adjuvant AS03. Ces vaccins ont été largement utilisés pendant la grippe pandémique H1N1 de 2009.

À la suite de 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, paresthésies

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^{MC} 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^{MC} 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

Thrombocytopénie transitoire.

Troubles du système immunitaire

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

Troubles du système nerveux

Névralgie, convulsions.

Troubles neurologiques tels que l'encéphalomyélite, la névrite et le syndrome de Guillain-Barré.

Troubles vasculaires

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Œdème de Quincke, réactions cutanées généralisées, y compris urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation avec d'autres vaccins

On ne dispose pas de données sur l'administration concomitante d'AREPANRIX^{MC} H5N1 et d'autres vaccins. Par conséquent, une telle administration concomitante n'est pas recommandée. Cependant, si l'on juge nécessaire d'administrer AREPANRIX^{MC} H5N1 avec un autre vaccin suivant 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.

9.7 Interactions du médicament-examens 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).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 mcg d'antigène HA] avec la dose entière standard d'adjuvant (AS03_A) ou une demi-dose (AS03_B) d'AS03. Les groupes témoins étaient constitués de furets immunisés par l'adjuvant seulement, et par le vaccin sans adjuvant (7,5 mcg 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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 [4.4 Administration](#)). Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin contre la grippe pandémique H5N1 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 mcg HA/mL de la souche A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021, 20 mcg/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- α -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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

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

Cinq études menées avec le vaccin AREPANRIX^{MC} 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 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Q-Pan-H5N1-001	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 mcg HA (pas d'adjuvant) - 3,75 mcg HA + AS03A - 3,75 mcg HA + AS03B A/Indo D-Pan H5N1 - 3,75 mcg HA + AS03A - 3,75 mcg HA + AS03B Groupes de contingence : A/Indo Q-Pan H5N1 - 1,9 mcg HA + AS03A - 1,9 mcg HA + AS03B 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
Q-Pan-H5N1-002	Phase III, à l'insu pour l'observateur, à répartition aléatoire et contrôlée contre placebo. Cohérence clinique	A/Indo Q-Pan H5N1 - 3,75 mcg HA (3 lots) + AS03A (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
Q-Pan-H5N1-009	Phase II, ouverte et à répartition aléatoire. Essai sur l'intervalle posologique	A/Indo Q-Pan H5N1 - 3,75 mcg HA + AS03A 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 %

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Q-Pan-H5N1-005	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 mcg HA + AS03B 3,75 mcg HA + AS03B 7,5 mcg HA + AS03A - 3,75 mcg HA + AS03A <u>Rappel (une dose) :</u> A/Turkey Q-Pan H5N1 7,5 mcg HA + AS03B 3,75 mcg HA + AS03B 7,5 mcg HA + AS03A - 3,75 mcg HA + AS03A 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 %
Q-Pan-H5N1-021	Phase II/III, à l'insu pour l'observateur, à répartition aléatoire et contrôlée	Q-Pan H5N1 (1,9 mcg HA, souche A/Indonesia + AS03B)	607	85,7 mois (6-215)	F : 47,0 % M : 53,0 %
		Placebo (solution saline tamponnée au phosphate) 2 doses (Jours 0, 21) – injection IM	231	82,8 mois (6-215)	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_A et AS03_B représentent 250 mcL et 125 mcL 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.

14.2 Résultats de l'étude

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) suivant 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 suivant 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^{MC} 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 6 : 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 ^e dose		6 mois après la 1 ^{re} dose	
	18-60 ans	> 60 ans	18-60 ans	> 60 ans
Nombre de sujets	1488	479	353	104
Taux de séroprotection % (IC à 95 %)	91,0 (89,4-92,4)	76,8 (72,8-80,5)	62,2 (56,8-67,1)	63,5 (53,4-72,7)
Taux de séroconversion % (IC à 95 %)	91,0 (89,4-92,4)	76,4 (72,3-80,1)	62,2 (56,8-67,1)	62,5 (52,5-71,8)
Facteur d'augmentation de la moyenne géométrique (IC à 95 %)	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^{MC} 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. Après 21 jours suivant 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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 7 : 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 ^e dose			6 mois après la 1 ^{re} 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
Nombre de sujets	175	185	203	84	89	87
Taux de séroprotection %¹ (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)
Taux de séroconversion % (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)
Moyenne géométrique des titres (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

¹ Le taux de séroprotection au Jour 42 (21 jours après la 2^e 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 21 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 à < 9 ans et 6 mois à < 36 mois, respectivement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

AREPANRIX^{MC} H5N1

Vaccin contre la grippe pandémique H5N1 contenant l'adjuvant AS03

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AREPANRIX^{MC} H5N1** et lors de chaque renouvellement de prescription. 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 d'**AREPANRIX^{MC} H5N1**.

Mises en garde et précautions importantes

Informez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez ces réactions peu de temps après avoir reçu le vaccin :

- éruption cutanée, démangeaisons
- sensation de serrement dans la gorge, enflure du visage ou de la langue
- essoufflement

Pour quoi utilise-t-on AREPANRIX^{MC} H5N1?

Le vaccin AREPANRIX^{MC} 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^{MC} H5N1 doit être utilisé selon les directives officielles.

Comment AREPANRIX^{MC} H5N1 agit-il?

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^{MC} H5N1 pourrait ne pas protéger entièrement toutes les personnes vaccinées.

Quels sont les ingrédients d'AREPANRIX^{MC} H5N1?

Ingrédients médicinaux : L'antigène du virus de la grippe H5N1 dérivé de la souche A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) et l'adjuvant AS03.

L'adjuvant AS03 présent dans le vaccin AREPANRIX^{MC} 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).

Ingrédients non médicinaux : chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour préparations injectables, hydrogénophosphate de disodium et thimérosal. Le thimérosal, un dérivé du mercure, est ajouté comme agent de conservation. Chaque dose chez l'adulte contient 2,5 mcg de mercure (la dose chez l'enfant en contenant 1,25 mcg). Les autres ingrédients

comprennent : quantités infimes de protéines d'œufs, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

AREPANRIX^{MC} H5N1 est disponible sous les formes posologiques suivantes :

AREPANRIX^{MC} 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^{MC} H5N1 est une émulsion pour injection.

Ne pas utiliser AREPANRIX^{MC} H5N1 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AREPANRIX^{MC} H5N1, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- 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;
- si 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;
- si 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.

Autres mises en garde :

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

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 produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec AREPANRIX^{MC} H5N1 :

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur l'administration d'AREPANRIX^{MC} H5N1 avec d'autres vaccins. AREPANRIX^{MC} 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.

Comment prendre AREPANRIX^{MC} H5N1 :

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

Dose habituelle :

Les adultes âgés de 18 ans et plus doivent recevoir deux doses (de 0,5 mL chacune) du vaccin AREPANRIX^{MC} H5N1 contenant la souche A/American wigeon/South Carolina (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^{MC} H5N1 contenant la souche A/American wigeon/South Carolina (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.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AREPANRIX^{MC} H5N1, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AREPANRIX^{MC} H5N1?

Comme pour tout autre médicament, AREPANRIX^{MC} 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.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AREPANRIX^{MC} H5N1. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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, démangeaisons 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
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Douleur au dos ou au cou, raideur musculaire, spasmes musculaires, douleurs dans les membres, par exemple, 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 picotement
- 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 (bleu)
- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant causer des éruptions cutanées, des douleurs articulaires ou des problèmes rénaux)
- Troubles neurologiques telles une encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), une névrite (inflammation des nerfs)

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 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 GlaxoSmithKline Inc. 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 :

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 et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur AREPANRIX^{MC} H5N1 :

- 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 destinés aux patients. 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.gsk.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 2024, 12, 03

©2024 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.