

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arepanrix suspension et émulsion pour émulsion injectable
Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après mélange, 1 dose (0,5 ml) contient :

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène* analogue à :

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes**

* cultivé sur oeufs

** hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et à la décision de l'Union Européenne en cas de pandémie.

L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

La suspension et l'émulsion une fois mélangés forment un vaccin multidose en flacon. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipients : le vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est opalescente, translucide à blanchâtre, et peut légèrement sédimenter.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Le vaccin grippal pandémique doit être utilisé selon les Recommandations Officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations posologiques prennent en compte les données disponibles

- des études cliniques en cours chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose de Arepanrix (H1N1)

- des études cliniques chez des sujets sains (y compris les sujets âgés) qui ont reçu deux doses de la formulation de Arepanrix contenant 3.75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Et aussi :

- des études cliniques en cours chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose ou deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent.
- des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 fabriqué selon un procédé différent.

Selon les tranches d'âge les données issues des études cliniques sont limitées (adultes âgés de 60 à 79 ans et enfants âgés de 10 à 17 ans), très limitées (adultes âgés de 80 ans et plus, enfants âgés de 6 mois à 9 ans) ou inexistantes (enfants âgés de moins de 6 mois) avec le vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 ou de H1N1v fabriqué selon un procédé différent comme décrit dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1

Adultes de 18 à 60 ans

Une dose de 0,5 ml à une date déterminée.

Les données d'immunogénicité trois semaines après l'administration de Arepanrix (H1N1) lors des essais cliniques suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée un intervalle d'au moins 3 semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

Sujets âgés (>60 ans)

Une dose de 0,5 ml à une date déterminée.

Les données d'immunogénicité trois semaines après l'administration, lors des essais cliniques, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée un intervalle d'au moins 3 semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

Enfants et adolescents de 10 à 17 ans

Les données d'immunogénicité trois semaines après l'administration, lors des essais cliniques, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, suggèrent que la posologie pourrait être identique à celle recommandée chez l'adulte.

Enfants de 6 mois à 9 ans

Une dose de 0,25 ml à une date déterminée.

Les données préliminaires d'immunogénicité obtenues avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, chez un nombre limité d'enfants âgés de 6 à 35 mois montrent, par rapport à la première dose, une augmentation additionnelle de la réponse immunitaire après l'administration d'une seconde dose de 0,25 ml trois semaines après la première dose.

L'administration d'une seconde dose doit prendre en compte les informations mentionnées aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Enfants de moins de 6 mois

La vaccination n'est actuellement pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Lorsque Arepanrix est utilisé pour la première dose, il est recommandé de terminer le schéma de vaccination avec Arepanrix (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire pronostic vital menacé) à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'œuf et les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde et le désoxycholate de sodium). Si la vaccination est jugée nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être disponible immédiatement en cas de besoin.

Voir rubrique 4.4 pour les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration du vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, ou à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus à l'état de traces (tels que l'œuf et les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde et le désoxycholate de sodium). doit faire l'objet de précautions.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Si la situation pandémique le permet, la vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Arepanrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Arepanrix par voie sous-cutanée. Aussi, les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration de ce vaccin chez des personnes présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques de saignements.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de vaccins avec adjuvant AS03, avant ou après l'administration d'autres types de vaccins grippaux destinés à un usage prépandémique ou pandémique.

La réponse en 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 (voir rubrique 5.1).

Les données de sécurité et d'immunogénicité issues des études cliniques avec Arepanrix ou avec le vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des enfants âgés de moins de 6 mois ne sont pas disponibles. Sont disponibles : des données limitées issues d'une étude clinique avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans, des données très limitées issues d'une étude clinique avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent administré à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois ainsi que des données limitées issues d'une étude avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 fabriqué selon un procédé différent, administré à des enfants âgés de 3 à 9 ans.

Des données très limitées avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, chez des enfants âgés de 6 à 35 mois (N=51) ayant reçu deux doses de 0,25 ml (c'est-à-dire la demi-dose adulte) à 3 semaines d'intervalle, montrent une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux (voir rubrique 4.8). En particulier les fréquences de la fièvre (température axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$) peuvent augmenter considérablement après la seconde dose. Aussi il est recommandé chez les jeunes enfants (par exemple jusqu'à 6 ans environ), après chaque vaccination, de surveiller la température et de prendre des mesures pour diminuer la fièvre (comme l'administration d'un médicament antipyrétique si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique).

Des données limitées issues des études cliniques avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des adultes âgés de plus de 60 ans sont disponibles.

Il n'y a pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger Arepanrix avec d'autres vaccins pandémiques H1N1.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les données obtenues sur la co-administration d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) administré à des adultes sains âgés de 60 ans et plus n'ont pas suggéré d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v. La réponse immunitaire vis-à-vis de Fluarix a été satisfaisante.

La co-administration n'a pas été associée à des taux plus élevés des réactions locales ou systémiques par rapport à l'administration du vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v seul.

Par conséquent les données indiquent que Arepanrix peut être co-administré avec des vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant (en pratiquant des injections dans des membres opposés).

Les données obtenues sur l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) trois semaines avant une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des adultes sains âgés de plus de 60 ans ne suggèrent pas d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v. Par conséquent, les données indiquent que Arepanrix peut être administré trois semaines après l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

Il n'existe pas de données sur la co-administration de Arepanrix avec d'autres vaccins.

Si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et surtout le HTLV-1 peuvent être observées.

Infirmées par la méthode du Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Arepanrix durant la grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité fœtale ou néonatale.

Les études sur l'animal avec Arepanrix n'indiquent pas de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

Si cela est jugé nécessaire, l'administration de Arepanrix pendant la grossesse peut être envisagée, en prenant en compte les recommandations officielles.

Arepanrix peut être administré chez les femmes qui allaitent.

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

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4.8 «Effets Indésirables» peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- Au cours des essais cliniques :

Les événements indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Des études cliniques ont évalué l'incidence des événements indésirables, cités ci-dessous, chez environ 4 500 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu une formulation de Arepanrix contenant 3.75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : lymphadénopathie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : sensations vertigineuses, paresthésie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, diarrhées

Peu fréquent : douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, troubles gastriques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueurs

Peu fréquent : prurit, éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgies, myalgies

Peu fréquent : maux de dos, raideur musculo-squelettique, douleur cervicale, spasmes musculaires, douleur aux extrémités

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur au site d'injection, fatigue

Fréquent : rougeur au site d'injection, gonflement au site d'injection, fièvre, frissons

Peu fréquent : réactions au site d'injection (telles que ecchymose, induration, prurit, chaleur), asthénie, douleur thoracique, malaise

Il existe des données additionnelles de réactogénicité obtenues au cours d'essais cliniques menés chez des sujets sains de différentes tranches d'âge à partir de 6 mois ayant reçu un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent. Ces données sont les suivantes :

Adultes

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après la première dose (0,5 ml) d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans (N=120) et de plus de 60 ans (N=120). La fréquence des événements indésirables a été similaire dans les deux tranches d'âge, sauf pour rougeur (plus fréquente chez les sujets de plus de 60 ans) et pour frissons et sueurs (plus fréquents chez les sujets de 18 à 60 ans).

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après deux doses de 0,5 ml, espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans. La plupart des symptômes généraux sollicités (tels que fatigue, céphalées, arthralgies, frissons, sueurs et fièvre) ont été observés à des taux plus élevés après la seconde dose comparativement à la première dose.

Enfants de 10 à 17 ans

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après deux doses de 0,5 ml, espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des enfants âgés de 10 à 17 ans. Il n'a pas été observé d'augmentation de la réactogénicité après la seconde dose comparativement à la première dose. Les symptômes gastro-intestinaux et les frissons ont été rapportés à des taux plus élevés comparativement aux taux ci-dessus rapportés au cours des études cliniques avec le vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 fabriqué selon un procédé différent.

Enfants de 3 à 9 ans

Une étude clinique a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu une seule demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent. Les fréquences des effets indésirables après la première dose sont listés dans le tableau ci-dessous :

Effets indésirables	3 à 5 ans	6 à 9 ans
Douleur	60,0%	63,1%
Rougeur	26,7%	23,1%
Gonflement	21,7%	23,1%
Frissons	13,3%	10,8%
Sueurs	10,0%	6,2%
Fièvre (>38°C)	10,0%	4,6%
Fièvre (>39°C)	1,7%	0,0%
Diarrhées	5,0%	ND
Somnolence	23,3%	ND

Irritabilité	20,0%	ND
Perte d'appétit	20,0%	ND
Arthralgie	ND	15,4%
Myalgie	ND	16,9%
Fatigue	ND	27,7%
Symptômes gastrointestinaux	ND	13,8%
Céphalées	ND	21,5%

ND=non disponible

A ce jour, les données de réactogénicité après une seconde demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ne sont pas disponibles. Cependant, une autre étude clinique ayant évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu deux doses adulte (c'est-à-dire 0,5 ml), espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, a montré une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux après la seconde dose comparativement à la première dose.

Enfants de 6 à 35 mois

Une étude clinique ayant évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux demi-doses adulte (c'est-à-dire 0,25 ml), espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent a montré une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux, notamment des fréquences de la fièvre axillaire ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) après la seconde dose comparativement à la première dose. Les fréquences par dose des événements indésirables sont présentées ci-dessous :

Evénements indésirables	Après 1 ^{ère} dose	Après 2 ^{nde} dose
Douleur	31,4%	41,2%
Rougeur	19,6%	29,4%
Gonflement	15,7%	23,5%
Fièvre axillaire ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	5,9%	43,1%
Fièvre axillaire ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Somnolence	7,8%	35,3%
Irritabilité	21,6%	37,3%
Perte d'appétit	9,8%	39,2%

La réactogénicité a aussi été évaluée chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans ayant reçu une première dose de 0,5 ml de Arepanrix (H1N1) (N=167) ou d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent (N=167). La fréquence des événements indésirables a été similaire entre les deux groupes.

- Au cours de la surveillance après commercialisation

Vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent

En plus des événements indésirables rapportés lors des essais cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent :

Affection du système immunitaire
Anaphylaxie, réactions allergiques

Affections du système nerveux
Convulsions fébriles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Oedème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

Vaccins trivalents interpandémiques

Au cours de la surveillance après commercialisation du vaccin grippal trivalent interpandémique, les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

Rare :

Névralgie, thrombocytopénie transitoire.

Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

Troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré.

Ce vaccin contient du thiomersal (un composant organomercurel) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02

Une autorisation de Mise sur le Marché «conditionnelle» a été octroyée à ce médicament. Ceci signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information sur ce médicament et ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour si nécessaire.

Une étude clinique avec Arepanrix (H1N1) apporte des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues jusqu'à trois semaines après l'administration d'une seule dose de 0,5 ml à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans.

Les études cliniques avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent apportent actuellement:

- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose à des adultes sains âgés de 18 à 79 ans.
- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues après l'administration de deux doses à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans.
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose à des adultes sains âgés de plus de 80 ans.
- des données limitées d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de 0,25 ml ou de 0,5 ml, à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans
- des données limitées de sécurité obtenues après l'administration de 0,25 ml ou de deux doses de 0,5 ml à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans.
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) à des enfants sains âgés de 3 à 9 ans.

- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois.

Des études cliniques avec une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005 (H5N1) apportent des données additionnelles de sécurité et d'immunogénicité chez des adultes sains y compris des sujets âgés.

Réponse immunitaire après administration de Arepanrix (H1N1) chez des adultes âgés de 18 à 60 ans:

Une étude clinique a évalué l'immunogénicité chez des sujets sains âgés de 18 à 60 ans ayant reçu soit Arepanrix (H1N1) (N=167) ou soit un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent (N=167). Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent N=164
Taux de séroprotection ¹	100%	97,6%
Taux de séroconversion ²	97,6%	93,9%
Facteur de séroconversion ³	41,5	32,0

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Réponse immunitaire après administration d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent

Adultes de 18 à 60 ans

Dans deux études cliniques (D-Pan H1N1-007 et D-Pan H1N1-008) évaluant l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des sujets sains âgés de 18 à 60 ans, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 jours après la 1 ^{ère} dose		21 jours après la 2 ^{nde} dose		21 jours après la 1 ^{ère} dose	
	Total de sujets recrutés N=60 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=37 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=59 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=37 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=120 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=76 [IC 95%]
Taux de	100%	100%	100%	100%	97,5%	96,1%

séroprotection ¹	[94,0;100]	[90,5;100]	[93,9;100]	[90,5;100]	[92,9;99,5]	[88,9;99,2]
Taux de séroconversion ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Facteur de séroconversion ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Sujets âgés (>60 ans)

L'étude clinique D-Pan H1N1-008 a aussi évalué l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des sujets sains âgés de plus de 60 ans (N=120) (stratifiés par tranches d'âge de 61 à 70 ans, de 71 à 80 ans et de plus de 80 ans). Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v					
	61 à 70 ans		71 à 80 ans		>80 ans	
	Total de sujets recrutés N=75 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=43 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=40 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=23 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=5 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=3 [IC 95%]
Taux de séroprotection ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Taux de séroconversion ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Facteur de séroconversion ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Enfants de 10 à 17 ans

Deux études cliniques ont évalué l'immunogénicité d'une demi-dose (0,25 ml) et d'une pleine dose (0,5 ml) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des enfants sains âgés de 10 à 17 ans. Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v			
	Demi-dose		Pleine dose	
	Total de sujets recrutés N=58	Sujets séronégatifs avant la vaccination	Total de sujets recrutés N=97	Sujets séronégatifs avant la vaccination

	[IC 95%]	N=38 [IC 95%]	[IC 95%]	N=61 [IC 95%]
Taux de séroprotection ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Taux de séroconversion ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Facteur de séroconversion ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Enfants de 3 à 9 ans

Au cours d'une étude clinique chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu une demi-dose (0,25 ml) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v			
	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Total de sujets recrutés N=30 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=27 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=30 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=29 [IC 95%]
Taux de séroprotection ¹	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Taux de séroconversion ²	100% [88,4;100]	100% [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Facteur de séroconversion ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Enfants de 6 à 35 mois

Au cours d'une étude clinique chez des enfants sains âgés de 6 à 35 mois (stratifiés par tranche d'âge de 6 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 24 à 35 mois), les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première et la seconde demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v						
	6 à 11 mois			12 à 23 mois ⁴		24 à 35 mois ⁴	
	Après	Après	Après 1 ^{ière}	Après 1 ^{ière}	Après 2 ^{nde}	Après	Après 2 ^{nde}

	1 ^{ière} dose	2 ^{nde} dose	dose	dose	dose	1 ^{ière} dose	dose
	Total de sujets recrutés [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]	Total de sujets recrutés [IC 95%]		Total de sujets recrutés [IC 95%]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Taux de séroprotection ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Taux de séroconversion ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Facteur de séroconversion ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq$ 1:40;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq$ 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination;

⁴Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

Chez les enfants, la pertinence clinique du titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq$ 1:40 est inconnue.

L'analyse d'un sous-groupe de 36 sujets âgés de 6 à 35 mois a montré que 80,6 % ont eu un titre sérique en anticorps neutralisants multiplié par 4, 21 jours après la première dose (66,7 % chez 12 sujets âgés de 6 à 11 mois, 91,7 % chez 12 sujets âgés de 12 à 23 mois et 83,3 % chez 12 sujets âgés de 24 à 35 mois).

Réponse immunitaire d'une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/5/2005 (H5N1) :

Trois études cliniques ont évalué l'immunogénicité d'une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/5/2005 chez des sujets à partir de 18 ans après administration aux jours J0 et J21.

Dans une étude de consistance de lots, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours et 6 mois après la seconde dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005			
	18-60 ans		>60 ans	
	Jour 42 N=1 488	Jour 180 N=353	Jour 42 N=479	Jour 180 N=104
Taux de séroprotection ¹	91%	62%	76,8%	63,5%
Taux de séroconversion ²	91%	62%	76,4%	62,5%
Facteur de séroconversion ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination

Vingt et un jours après la seconde dose, des titres en anticorps neutralisants contre la souche A/Indonesia/5/2005 multipliés par 4 ont été obtenus chez 94,4% des sujets âgés de 18 à 60 ans et chez 80,4% des sujets de plus de 60 ans.

Dans une autre étude clinique, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) chez les sujets âgés de 18 à 64 ans ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005		
	J 21 N=145	J 42 N=145	J 180 N=141
Taux de séroprotection ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Taux de séroconversion ²	42,1%	97,2%	54,6%
Facteur de séroconversion ³	4,5	92,9	5,6

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Des titres en anticorps neutralisants contre la souche A/Indonesia/5/2005 multipliés par 4 ont été obtenus chez 76,6% des sujets à J21, chez 97,9% des sujets à J42 et chez 91,5% des sujets à J180.

Réponse immunitaire croisée induite par une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/5/2005 (H5N1) :

Dans l'étude de consistance de lots, des titres en anticorps neutralisants contre A/Vietnam/1194/2004 multipliés par 4 ont été obtenus chez 65,5% des sujets de 18 à 60 ans et chez 24,1% des sujets de plus de 60 ans.

Dans une autre étude clinique, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) contre A/Vietnam/1194/2004 après administration d'une formulation Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/5/2005 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004		
	J 21 N=145	J 42 N=145	J 180 N=141
Taux de séroprotection ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Taux de séroconversion ²	13,1%	62,1%	9,2%
Facteur de séroconversion ³	1,9	7,6	1,7

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) $\geq 1:40$;

²Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ;

³Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4 contre A/Vietnam/1194/2004 ont été observés chez 44,7% des sujets à J21, chez 53,2% des sujets à J42 et chez 38,3% des sujets à J180

Informations issues des données non-cliniques :

La capacité du vaccin à induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du vaccin a été évaluée en non-clinique avec A/Indonesia/05/05 (H5N1) en utilisant des inoculations d'épreuve (challenge) chez le furet.

- Inoculation d'épreuve avec une souche homologue pandémique H5N1 (A/Indonesia/5/05)

Dans cette expérience de protection, les furets (six furets par groupe) ont été immunisés par voie intramusculaire avec une formulation de vaccin contenant trois doses différentes d'antigène H5N1 (7,5 ; 3,8 et 1,9 microgrammes d'hémagglutinine) avec la dose habituelle ou la demi-dose d'adjuvant AS03. Les groupes contrôles ont inclus des furets vaccinés avec l'adjuvant seul et le vaccin sans adjuvant (7,5 microgrammes d'hémagglutinine). Les furets immunisés avec le vaccin grippal H5N1 sans adjuvant n'ont pas été protégés contre la mort et ont montré des charges virales pulmonaires et un degré d'excrétion virale au niveau des voies respiratoires supérieures semblables à ceux observés chez les furets ayant reçu l'adjuvant seul. A l'inverse, l'association des différentes doses d'antigène H5N1 avec l'adjuvant AS03 a pu protéger contre la mortalité et réduire la charge virale pulmonaire ainsi que l'excrétion virale après l'inoculation d'épreuve intra-trachéale d'un homologue sauvage du virus H5N1. Les dosages sérologiques ont indiqué une corrélation directe entre les titres d'inhibition de l'hémagglutination (IH) et les titres en anticorps neutralisants induits par les vaccins chez les animaux protégés comparativement aux groupes contrôles antigène et adjuvant.

- Inoculation d'épreuve avec une souche hétérologue pandémique H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

Dans cette expérience de protection, les furets (six furets par groupe) ont été immunisés par voie intramusculaire avec une formulation de vaccin contenant quatre doses différentes d'antigène H5N1 (3,75 ; 1,5 ; 0,6 ; 0,24 microgrammes d'hémagglutinine) avec une demi-dose d'adjuvant AS03. De plus, un groupe de six furets a été immunisé avec une formulation de vaccin contenant 3,75 microgrammes d'antigène H5N1 + une pleine dose d'adjuvant AS03 et un groupe contrôle de furets a reçu un vaccin sans adjuvant (3,75 microgrammes de HA). Les résultats de cette étude du challenge hétérologue montrent une protection de 80,7% à 100% pour toutes les formulations de vaccin avec adjuvant comparativement à une protection de 43% pour le vaccin sans adjuvant, montrant le bénéfice de l'ajout de l'adjuvant AS03.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non-cliniques obtenues avec Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesie/5/2005 (H5N1), n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryofœtale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de suspension :

Thiomersal

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)

Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)

Chlorure de potassium (KCl)

Eau pour préparations injectables

Flacon d'émulsion :

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)

Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)

Chlorure de potassium (KCl)

Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après mélange, le vaccin doit être administré dans les 24 heures. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C).

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient :

- une boîte de 50 flacons (verre de type I) de 2,5 ml de suspension (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle).
- deux boîtes de 25 flacons (verre de type I) de 2,5 ml d'émulsion (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle).

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à 10 doses de vaccin (5 ml).

6.6 Précautions particulières de manipulation

Arepanrix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène.

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenés à température ambiante. Des dépôts blanchâtres peuvent être observés dans le flacon de suspension; ces dépôts font partie de l'aspect physique normal de la suspension. L'émulsion présente un aspect blanchâtre.
2. Chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère (autres que les dépôts blanchâtres décrits ci-dessus) et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
3. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène.
4. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
5. Le volume du flacon de Arepanrix après mélange est au moins de 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2).
6. Le flacon doit être agité avant chaque administration, inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
7. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml (dose totale) ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire.
8. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (2°C - 8°C) soit à température ambiante sans dépasser 25°C. S'il est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante avant chaque prélèvement.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

- 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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