

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFLUNOV suspension injectable en seringue préremplie.  
Vaccin grippal zoonotique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)\* de la souche :

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgrammes\*\* par dose de 0,5 ml

\* cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains

\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant :

squalène	9,75 milligrammes pour 0,5 ml
polysorbate 80	1,175 milligrammes pour 0,5 ml
trioléate de sorbitan	1,175 milligrammes pour 0,5 ml
citrate de sodium	0,66 milligrammes pour 0,5 ml
acide citrique	0,04 milligrammes pour 0,5 ml

AFLUNOV peut contenir des résidus de traces de protéines d'œuf et de poulet, d'ovalbumine, de sulfate de kanamycine, de néomycine, de formaldéhyde, de l'hydrocortisone et de bromure de cétyltriméthylammonium, qui sont utilisés pendant le processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.  
Liquide blanc laiteux.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active contre le virus A de la grippe du sous-type H5N1 chez les sujets âgés de 6 mois et plus.

AFLUNOV doit être utilisé selon les recommandations officielles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Sujets âgés de 6 mois et plus : administrer deux doses (de 0,5 ml chacune) avec un intervalle d'au moins trois semaines.

Les données portant sur la troisième dose (rappel), administrée 6 mois après la première dose, sont limitées (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Les données chez les personnes âgées de plus de 70 ans sont limitées (voir rubrique 5.1).

En cas de pandémie de grippe due au virus A/H5N1 officiellement déclarée, les sujets préalablement vaccinés avec une ou deux doses d'AFLUNOV contenant l'antigène hémagglutinine (HA) appartenant à un des clades du sous-type grippal impliqué dans la pandémie peuvent recevoir une dose unique d'AFLUNOV au lieu des deux doses nécessaires chez les sujets préalablement non vaccinés (voir rubrique 5.1).

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant âgé de moins de 6 mois.

#### Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus âgés.

### **4.3 Contre-indications**

Antécédents de réactions anaphylactiques (c'est à dire mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des composants ou aux résidus à l'état de traces (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, au sulfate de kanamycine et de néomycine, au formaldéhyde, à l'hydrocortisone et au bromure de cétyltriméthylammonium) de ce vaccin.

Toutefois, dans une situation de pandémie due à la souche contenue dans ce vaccin, il peut être approprié de donner le vaccin aux sujets ayant des antécédents d'anaphylaxie comme défini ci-dessus, à condition que l'équipement médical de réanimation soit disponible immédiatement en cas de besoin.

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

#### Traçabilité

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

L'administration de ce vaccin à un sujet ayant des antécédents d'hypersensibilité connus à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 et aux résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, au sulfate de kanamycine et de néomycine, au formaldéhyde, à l'hydrocortisone et au bromure de cétyltriméthylammonium) doit se faire avec précaution.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité rare d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de reporter l'administration du vaccin chez les sujets présentant une maladie fébrile jusqu'à disparition de la fièvre.

#### Sujets immunodéprimés

La réponse immunitaire à la vaccination active peut être plus faible chez les sujets immunodéprimés, que ce soit en raison d'un traitement suppressif, d'une anomalie génétique, d'une infection par le VIH ou pour d'autres causes.

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration d'AFLUNOV 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.

#### Protection contre la grippe

Il n'y a pas de corrélation immunitaire de protection établie pour la grippe A (H5N1).

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être induite chez tous les sujets vaccinés. Un certain degré d'immunité croisée a été observé vis-à-vis des virus H5N1 de clades différents de celui de la souche vaccinale. Cependant, on ne connaît pas le degré de protection qui peut être obtenu pour les souches H5N1 d'autres clades (voir rubrique 5.1).

Il n'existe pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger AFLUNOV avec d'autres vaccins monovalents H5N1.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Excipients à effet notoire

#### *Sodium*

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

#### *Potassium*

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

AFLUNOV peut être co-administré avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant et les injections doivent être effectuées dans des membres différents.

Il n'y a pas de données sur la co-administration d'AFLUNOV avec des vaccins autres que les vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant. Si une co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être effectuées dans des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

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

#### Grossesse

Les données limitées ont été obtenues chez des femmes qui ont démarré une grossesse au cours des essais cliniques avec AFLUNOV ou des vaccins pandémiques similaires contre le virus H1N1v avec adjuvant MF59C.1 étaient insuffisantes pour donner des informations sur les risques associés au vaccin durant la grossesse.

Cependant, on estime que durant la pandémie de grippe H1N1 en 2009 plus de 90 000 femmes ont été vaccinées durant la grossesse avec le vaccin Focetria (un vaccin pandémique contre le virus H1N1 similaire à AFLUNOV) qui contient la même quantité d'adjuvant MF59C.1 qu'AFLUNOV. Les événements indésirables rapportés spontanément après la commercialisation et une étude interventionnelle ne suggèrent aucun effet délétère direct ou indirect dû à une exposition à Focetria sur la grossesse.

En outre, deux grandes études observationnelles conçues pour évaluer la sécurité de l'exposition à Focetria durant la grossesse n'ont montré aucune augmentation des taux de diabète gestationnel, pré-éclampsie, avortement, mortalité, faible poids à la naissance, prématurité, mort néonatale et malformations congénitales parmi presque 10 000 femmes enceintes vaccinées et leur progéniture, comparé au groupe témoin non vacciné.

AFLUNOV ne devrait pas être utilisé en situation d'urgence, son administration durant la grossesse peut être différée par mesure de précaution.

Les professionnels de santé doivent évaluer le bénéfice et les risques potentiels de l'administration du vaccin pour les femmes enceintes, prenant en considération les recommandations officielles.

#### Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation d'AFLUNOV durant l'allaitement. Les bénéfices potentiels à la mère et les risques pour l'enfant doivent être pris en considération avant d'administrer AFLUNOV durant l'allaitement.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données concernant la fertilité humaine. Une étude sur le lapin n'indique pas de toxicité de AFLUNOV sur la reproduction ou sur le développement (voir rubrique 5.3). La fertilité masculine n'a pas été étudiée chez l'animal.

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

Aflunov n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

La sécurité du vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant soit la souche A/turkey/Turkey/1/2005, soit la souche A/Vietnam/1194/2004 a été évaluée dans neuf essais cliniques chez les sujets sains impliquant 5 055 adultes et personnes âgées (7,5 ou 15 microgrammes d'hémagglutinine, HA) et enfants (7,5 microgrammes d'HA) ; 4 041 sujets adultes étaient âgés de 18 à 60 ans et 540 sujets âgés avaient 61 ans et plus. Dans la population pédiatrique, 214 sujets étaient âgés de 6 à 35 mois, 167 sujets étaient âgés de 3 à 8 ans et 93 sujets étaient âgés de 9 à 17 ans.

Le profil de sécurité global était comparable chez les adultes, les sujets âgés et les enfants.

Quelles que soient la dose d'antigène ou la tranche d'âge, la majorité des réactions indésirables locales et systémiques survenant après l'administration étaient de courte durée, elles apparaissaient peu de temps après la vaccination et étaient d'intensité légère ou modérée. Sur l'ensemble des essais, il a été observé une tendance générale vers une diminution des réactions indésirables locales rapportées après la deuxième vaccination, comparée à la première vaccination.

#### *Liste tabulée des événements indésirables*

Chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ( $\geq 10\%$ ) étaient : douleur au site d'injection (59 %), myalgies (34 %), céphalées (26 %), rougeur au site d'injection (24 %), fatigue (24 %), induration au site d'injection (21 %), gonflement au site d'injection (15 %), frissons (13 %) et malaise (13 %).

Chez les sujets âgés ( $\geq 61$  ans), les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ( $\geq 10\%$ ) étaient : douleur au site d'injection (35 %), myalgies (24 %), rougeur au site d'injection (17 %), céphalées (16 %), frissons (12 %), fatigue (10 %) et malaise (10 %).

Chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ( $\geq 10\%$ ) étaient : douleur au site d'injection (95 %), céphalées (61 %), myalgies (60 %), fatigue (41 %), rougeur au site d'injection (60 %), induration au site d'injection (34 %), gonflement au site d'injection (34 %), malaise (32 %), nausée (25 %), sueur (18 %), frissons (19 %), diarrhée (18 %) et ecchymose au site d'injection (16 %).

Chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ( $\geq 10\%$ ) étaient : rougeur au site d'injection (62 %), irritabilité (57 %), sensibilité au

toucher (55 %), pleurs inhabituels (48 %), somnolence (45 %), induration au site d'injection (38 %), gonflement au site d'injection (37 %), changement des habitudes alimentaires (36 %), diarrhée (34 %), fièvre (27 %), ecchymose au site d'injection (19 %), vomissement (10 %), sueur (10 %) et transpiration inhabituelle (10 %).

Les réactions indésirables sollicitées et non sollicitées rapportées après l'une des doses de vaccination (c'est-à-dire première dose, deuxième dose ou rappel) sont présentées suivant la convention MedDRA en matière de fréquence et de classe de systèmes d'organes :

Très fréquente ( $\geq 1/10$ ) ; fréquente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquente ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquente ( $\geq 1/10$ )	Fréquente ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Peu fréquente ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
<b>Affections du système immunitaire</b>				Anaphylaxie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Changement des habitudes alimentaires <sup>1</sup>	Perte d'appétit		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée <sup>2</sup> , diarrhée <sup>2</sup> , vomissement <sup>2</sup>			
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Sueur <sup>2</sup> , transpiration inhabituelle <sup>1</sup>		Urticaire	
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Myalgies	Arthralgies		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, sensibilité au site d'injection <sup>1</sup> , induration au site d'injection, rougeur au site d'injection, ecchymose au site d'injection <sup>2</sup> , fatigue, malaise, frissons/tremblements, somnolence <sup>1</sup> , irritabilité <sup>1</sup> , pleurs inhabituels <sup>1</sup> , fièvre <sup>3</sup>	Hémorragie au site d'injection		

<sup>1</sup> Réactions indésirables rapportées uniquement chez les enfants âgés de 6 à 35 mois.

<sup>2</sup> Réactions indésirables rapportées comme « fréquentes » chez les adultes (18 à 60 ans) et les sujets âgés ( $\geq 61$  ans).

<sup>3</sup> Réaction indésirable rapportée comme « très fréquente » uniquement chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans ; rapportée comme « fréquente » chez les adolescents et les adultes (9 à 60 ans) et comme « peu fréquente » chez les sujets âgés ( $\geq 61$  ans).

La plupart de ces réactions disparaissent généralement sans traitement dans les trois jours suivant l'administration.

## *Essais cliniques dans des populations particulières*

Les réactions indésirables dans des populations particulières ont été évaluées dans deux essais cliniques, V87\_25 et V87\_26, incluant des adultes (18-60 ans) et des personnes âgées ( $\geq 61$  ans) qui soit étaient en bonne santé, soit souffraient d'affections sous-jacentes ou étaient immunodéprimés.

Dans les études V87\_25 et V87\_26, la sécurité d'AFLUNOV chez les sujets adultes sains et chez les sujets âgés sains correspondait aux données de sécurité existantes issues d'études cliniques antérieures. Cependant, chez les sujets immunodéprimés âgés de 18 à 60 ans, des taux de nausée légèrement plus élevés (13,0 %) ont été rapportés. En outre, des taux d'arthralgie plus élevés (jusqu'à 23,3 %) ont été rapportés à la fois chez des sujets adultes et les sujets âgés qui étaient immunodéprimés ou souffraient d'affections sous-jacentes.

Les réactions indésirables sollicitées suivantes ont été signalées en plus dans ces deux études et rapportées avec les fréquences suivantes relatives à tous les sujets des études ayant reçu AFLUNOV, quel que soit leur âge ou état de santé : diarrhée (jusqu'à 11,9 %), perte de l'appétit (jusqu'à 10,9 %) et vomissement (jusqu'à 1,7 %). Dans les deux études, les sujets souffrant d'affections sous-jacentes et étant immunodéprimés ont rapporté des fréquences plus élevées de diarrhée, perte de l'appétit et vomissement comparé aux sujets sains (quel que soit leur âge).

### Surveillance post-commercialisation

Il n'existe pas de données post-commercialisation pour AFLUNOV.

En plus des événements indésirables répertoriés rapportés dans les essais cliniques, les événements indésirables ci-dessous ont été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance après la mise sur le marché avec le vaccin H1N1 Focetria (qui était autorisé à partir de l'âge de 6 mois pendant la pandémie de grippe de 2009, et qui contenait le même adjuvant MF59 et était fabriqué selon le même procédé qu'AFLUNOV).

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphadénopathie.

### Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, anaphylaxie incluant dyspnée, bronchospasme, œdème laryngé, conduisant dans de rares cas à un choc.

### Affections du système nerveux

Sensation vertigineuse, somnolence, syncope, prodromes de syncope, névralgie, paresthésie, convulsions et névrite.

### Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie.

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Toux.

### Affections gastro-intestinales

Douleurs abdominales.

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

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, rash non spécifique, angioœdème.

### Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire, douleurs dans les membres.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie.

Les événements indésirables suivants ont aussi été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de vaccins saisonniers trivalents sans adjuvant dans tous les groupes d'âge et d'un vaccin grippal saisonnier trivalent sous-unitaire avec adjuvant MF59, autorisé pour l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans et plus

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie (dans certains cas réversibles, la numération plaquettaire est inférieure à 5 000/mm<sup>3</sup>).

### Affections du système nerveux

Affections neurologiques comme encéphalomyélite et syndrome de Guillain Barré.

### Affections vasculaires

Vasculite pouvant être associée à une implication rénale transitoire.

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

Érythème polymorphe.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Gonflement étendu d'un membre vacciné durant plus d'une semaine, réaction de type cellulite au site d'injection (quelques cas de gonflement, douleur et rougeur s'étendant sur plus de 10 cm et durant plus d'une semaine).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : vaccin grippal code ATC J07BB02.

Efficacité clinique et sécurité

Les études cliniques avec AFLUNOV ont été conduites soit avec l'ancienne souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) (clade 1) soit avec la souche actuelle A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) (clade 2.2.1).

## Réponse immune à AFLUNOV A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

### Adultes (18-60 ans)

Un essai clinique de phase II (V87P1) a été conduit avec AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) chez 312 adultes sains. Deux doses d'AFLUNOV ont été administrées à trois semaines d'intervalle à 156 adultes sains. L'immunogénicité a été évaluée chez 149 sujets.

Dans un essai clinique de phase III (V87P13), 2 693 adultes ont été inclus et 2 566 ont reçu deux doses d'AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez un sous-groupe de sujets (N=197).

Dans un troisième essai clinique (V87P11), 194 adultes ont été inclus et ont reçu deux doses d'AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez 182 sujets.

Le taux de séroprotection (SP)\*, taux de séroconversion (SC)\*\* et le facteur de séroconversion\*\*\* pour l'anticorps anti-HA contre les souches A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) chez les adultes, mesurés par SRH, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=149	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=197	Étude V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=182
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Taux de séroconversion (IC 95 %)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> N=69	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> N=128	-
Statut sérologique avant vaccination	< 4 mm <sup>2</sup>	≥ 4 mm <sup>2</sup>	-
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Taux de séroconversion (IC 95 %)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

\* Séroprotection : surface SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>

\*\* La séroconversion a été définie comme une surface SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup> pour les sujets séronégatifs en situation initiale (jour 1 surface SRH ≤ 4 mm<sup>2</sup>) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs en situation initiale (jour 1 surface SRH > 4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) en SRH

Les résultats de microneutralisation (MN) contre la souche homologue A/Vietnam/1194/2004 indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 67 % (60-74) à 85 % (78-90) et de 65 % (58-72) à 83 % (77-89). La réponse immune à la vaccination évaluée par dosage de MN est comparable aux résultats obtenus avec les dosages SRH.

Dans l'étude V87P11, les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent des taux de séroprotection et de séroconversion de 85 % (79-90) et de 93 % (89-96) respectivement.

La réponse immune à la vaccination évaluée par dosage MN est comparable aux résultats obtenus avec SRH.

La persistance des anticorps après primovaccination dans cette population a été évaluée par dosages inhibition de l'hémagglutination (IH), SRH et MN. Par rapport aux taux d'anticorps obtenus au jour 43 après l'achèvement des programmes de primovaccination (2 doses), les taux d'anticorps au jour 202 ont été réduits de 1/5 à 1/2.

#### Personnes âgées (âge ≥61 ans)

Le taux de séroprotection\*, taux de séroconversion\*\* et le facteur de séroconversion\*\*\* pour l'anticorps anti-HA contre les souches A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et A/turkey/Turkey/1/2005(H5N1) chez les sujets âgés de plus de 61 ans et plus (un nombre limité de sujets avaient plus de 70 ans ; N=123), mesurés par SRH évalués lors de trois études cliniques, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=84 <sup>a</sup>	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=210 <sup>b</sup>	Étude V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=132 <sup>c</sup>
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Taux de séroconversion (IC 95 %)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> N=66	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> N=143
Statut sérologique avant vaccination	<4 mm <sup>2</sup>	≥4 mm <sup>2</sup>
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Taux de séroconversion (IC 95 %)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

<sup>a</sup> Âge compris entre 62 et 88 ans ; <sup>b</sup> Âge compris entre 61 et 68 ans ; <sup>c</sup> Âge compris entre 61 et 89 ans

\* Séroprotection : surface SRH ≥25 mm<sup>2</sup>

\*\* La séroconversion a été définie comme une surface SRH ≥25 mm<sup>2</sup> pour les sujets séronégatifs en situation initiale (jour 1 surface SRH ≤4 mm<sup>2</sup>) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs en situation initiale (jour 1 surface SRH >4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* MGT en SRH

Les résultats de MN contre la souche homologue A/Vietnam/1194/2004 (études V87P1 et V87P13) indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 57 % (50-64) à 79 % (68-87) et de 55 % (48-62) à 58 % (47-69). Les résultats de MN, similaires aux résultats mesurés par SRH, démontrent une forte réponse immune après primovaccination chez les personnes âgées.

Dans l'étude V87P11, les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent des taux de séroprotection et de séroconversion de 68 % (59-75) et de 81 % (74-87) respectivement. La réponse immune à la vaccination évaluée par dosage MN est comparable aux résultats obtenus avec SRH.

La persistance d'anticorps après la primovaccination chez les personnes âgées, évaluée par IH, SRH et MN, a été réduite, au jour 202, de 1/2 à 1/5, par rapport aux taux obtenus au jour 43 après

primovaccination. Jusqu'à 50% (N=33) des sujets âgés de 62 à 88 ans, vaccinés avec Aflunov dans le cadre de l'essai V87P1 ont été séroprotégés à six mois.

Une troisième dose (rappel) d'AFLUNOV a été administrée à partir de 6 mois après la primovaccination. Les résultats présentés sont mesurés par SRH

Le taux de séroprotection\*, taux de séroconversion\*\* et le facteur de séroconversion\*\*\* pour l'anticorps anti-HA d' A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), mesurés par SRH, ont été les suivants :

	Étude V87P1 Adultes rappel après la 2 <sup>ème</sup> dose	Étude V87P2 Adultes rappel après la 2 <sup>ème</sup> dose	Étude V87P1 Personnes âgées rappel après la 2 <sup>ème</sup> dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Taux de séroconversion (IC 95 %)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

\* Séroprotection : surface SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* La séroconversion a été définie comme une surface SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> pour les sujets séronégatifs en situation initiale (jour 1 surface SRH  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs en situation initiale (jour 1 surface SRH  $> 4$  mm<sup>2</sup>)

\*\*\* MGT en SRH

#### Données de réactivité croisée chez les adultes

*Réponse immune croisée induite par le vaccin contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 contre A/turkey/Turkey/1/2005 et A/Indonesia/5/2005*

Certaines réponses immunes hétérologues contre A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23 ; clade 2.2) et A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) ont été détectables après la seconde et la troisième vaccination, indiquant une réactivité croisée du vaccin de clade 1 contre les souches de clade 2.

Le taux de séroprotection\*, taux de séroconversion\*\* et le facteur de séroconversion\*\*\* pour l'anticorps anti-HA d'A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) après la deuxième dose chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

	Anticorps anti-HA	Étude V87P12 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=60	Étude V87P3 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=30	Étude V87P13 21 jours après la 2 <sup>ème</sup> dose N=197
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)**	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=60	N=30	N=197
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %) <sup>o</sup>	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Taux de séroconversion (IC 95 %) <sup>o</sup>	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %) <sup>oo</sup>	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

\* Séroprotection : surface SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* La séroconversion a été définie comme une surface SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> pour les sujets séronégatifs en situation initiale (jour 1 surface SRH  $\leq 4$  mm<sup>2</sup>) ou une augmentation significative (au moins

50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs en situation initiale (jour 1 surface SRH >4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* MGT de SRH

° mesuré par dosage IH ≥40

°° MGT d'IH

Les résultats de MN pour les trois études cliniques présentés dans le tableau ci-dessus, ont montré un taux de séroprotection et de séroconversion contre A/turkey/Turkey/2005 allant respectivement de 10 % (2-27) à 39 % (32-46) et de 10 % (2-27) à 36 % (29-43). Le rapport de la MGT contre A/turkey/Turkey/2005 mesuré par MN allait de 1,59 à 2,95.

*Réponse immune croisée induite par le vaccin contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 contre A/Indonesia/5/2005 et A/Vietnam/1194/2004*

Une réponse immune hétérogène contre A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) a été détectée dans l'étude V87P11 après la deuxième vaccination, indiquant une réaction croisée du vaccin de clade 2.2.1 contre les souches de clade 2.1.

Le taux de séroprotection\*, taux de séroconversion\*\* et le facteur de séroconversion\*\*\* pour les anticorps anti-A/Indonesia/5/2005 et anti-A/Vietnam/1194/2004 après la deuxième dose chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et les personnes âgées (≥61 ans), mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

Anticorps anti-HA		Étude V87P11 Adultes (18-60 ans) N=182		Étude V87P11 Personnes âgées (61-89 ans) <sup>a</sup> N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)**	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %) <sup>°</sup>	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Taux de séroconversion (IC 95 %) <sup>°</sup>	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %) <sup>°°</sup>	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

<sup>a</sup> Tranche d'âge réelle de la population incluse

\* Séroprotection : surface SRH ≥25 mm<sup>2</sup>

\*\* La séroconversion a été définie comme une surface SRH ≥25 mm<sup>2</sup> pour les sujets séronégatifs en situation initiale (jour 1 surface SRH ≤4 mm<sup>2</sup>) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs en situation initiale (jour 1 surface SRH >4 mm<sup>2</sup>)

\*\*\* moyennes géométriques des titres de SRH

° mesuré par dosage IH ≥40

°° MGT d'IH

Les résultats de MN pour A/Indonesia/5/2005 ont montré un taux de séroprotection de 38 % (31-45) chez les adultes (18-60 ans) et de 14 % (8-20) chez les personnes âgées (≥61 ans) ; un taux de séroconversion de 58 % (50-65) chez les adultes et de 30 % (23-38) chez les personnes âgées et enfin un rapport de la MGT de 4,67 (3,95-5,56) chez les adultes et de 2,19 (1,86-2,58) chez les personnes âgées.

Les résultats de MN pour A/Vietnam/1194/2004 ont montré un taux de séroprotection de 10 % (6-16) chez les adultes (18-60 ans) et de 6 % (3-11) chez les personnes âgées ( $\geq 61$  ans) ; un taux de séroconversion de 19 % (13-25) chez les adultes et de 7 % (4-13) chez les personnes âgées et enfin un rapport de la MGT de 1,86 (1,63-2,12) chez les adultes et de 1,33 (1,17-1,51) chez les personnes âgées.

Réactivation de l'immunité mémoire à long terme par un rappel :

Une vaccination unique avec AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) a induit une réponse sérologique élevée et rapide chez des sujets primovaccinés 6 à 8 ans auparavant avec deux doses d'un vaccin H5N substitutif différent, ayant la même formulation qu'AFLUNOV, mais utilisant la souche H5N3.

Dans un essai clinique de phase 1 (V87P3), des sujets adultes âgés de 18 à 65 ans primovaccinés 6 à 8 ans auparavant avec 2 doses de vaccin contenant A/Duck/Singapore/97 (H5N3) avec adjuvant MF59, ont reçu 2 doses de rappel d'AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004). Les résultats mesurés par SRH après la première dose, qui miment la primovaccination pré-pandémique avec une dose unique de rappel hétérologue, ont révélé des taux de séroprotection et de séroconversion de 100 % (74-100) et une multiplication par 18 de la surface SRH (moyenne géométrique des titres).

Programmes de vaccination alternatifs :

Lors d'un essai clinique évaluant 4 différents schémas vaccinaux chez 240 sujets âgés de 18 à 60 ans, où la deuxième dose était injectée 1, 2, 3 ou 6 semaines après la première dose d'AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004), tous les groupes ont atteint, 3 semaines après la deuxième dose, de hauts niveaux d'anticorps, comme évalué par SRH. Les taux de séroprotection mesurés par SRH allaient de 86 à 98 %, les taux de séroconversion de 64 à 90 % et la moyenne géométrique des titres de 2,92 à 4,57. L'ampleur de la réponse immunitaire a été plus faible dans le groupe ayant reçu la deuxième dose 1 semaine après la première et plus élevée dans les groupes où l'intervalle était plus long.

Sujets souffrant d'affections sous-jacentes ou immunodéprimés :

L'immunogénicité d'AFLUNOV (A/turkey/Turkey/1/2005) chez les adultes (18 à 60 ans) et les personnes âgées ( $\geq 61$  ans) souffrant d'affections sous-jacentes (étude V87\_25) ou immunodéprimés (principalement des sujets infectés par le VIH) (étude V87\_26) par rapport à des adultes (18 à 60 ans) et personnes âgées ( $\geq 61$  ans) sains a été évaluée dans deux études cliniques de phase III randomisées et contrôlées (avec comme comparateur un vaccin grippal trivalent, inactivé, sous-unitaire, saisonnier, avec adjuvant MF59, autorisé pour l'utilisation chez les personnes âgées à partir de 65 ans). Dans l'étude V87\_25 et V87\_26, respectivement 96 et 67 sujets étaient âgés de plus de 70 ans. Dans les deux études, l'immunogénicité d'AFLUNOV a été démontrée par des dosages IH, SRH et MN après la première et la deuxième dose.

La moyenne géométrique de l'aire\*, le taux de séroprotection\*, le taux de séroconversion\* et le facteur de séroconversion\*\* pour l'anticorps anti-HA contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) mesurés par SRH 21 jours après la deuxième dose ont été les suivants :

Étude V87_25				
	Adultes (20 à 60 ans) <sup>a</sup>	Adultes (19 à 60 ans) <sup>a</sup>	Pers. âgées (61 à 84 ans) <sup>a</sup>	Pers. âgées (61 à 79 ans) <sup>a</sup>
Anticorps anti-HA (SRH)	Affections N=140	Sains N=57	Affections N=143	Sains N=57
Moyenne géométrique de la surface (IC 95 %)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)

Taux de séroconversion (IC 95 %)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Étude V87_26				
	Adultes (20 à 60 ans) <sup>a</sup>	Adultes (18 à 59 ans) <sup>a</sup>	Pers. âgées (61 à 84 ans) <sup>a</sup>	Pers. âgées (61 à 91 ans) <sup>a</sup>
Anticorps anti-HA (SRH)	Immuno-compromis N=143	Sains N=57	Immuno-compromis N=139	Sains N=62
Moyenne géométrique de la surface (IC 95 %)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

<sup>a</sup> tranche d'âge réelle de la population incluse

\* mesuré par dosage SRH : séroprotection : surface SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>, séroconversion : surface SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup> pour les sujets avec une surface SRH avant vaccination  $\leq 4$  mm<sup>2</sup> ou une augmentation d'au moins 50 % de la surface SRH pour les sujets avec une surface  $> 4$  mm<sup>2</sup>.

\*\* rapport des moyennes géométriques de SRH

Les résultats de l'IH pour les deux études cliniques ont révélé des valeurs inférieures à celles rapportées dans des études antérieures. Les taux de séroconversion contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 variaient respectivement de 37,50 % à 43,10 % chez les adultes sains, et de 19,18 % à 26,47 % chez les adultes immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes ; les taux de séroconversion variaient de 21,43 % à 30,65% chez les personnes âgées saines, et de 24,49 % à 27,86 % chez les personnes âgées immunodéprimées ou souffrant d'affections sous-jacentes. Des tendances similaires ont été observées pour les taux de séroprotection dans les deux études.

Les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent respectivement un taux de séroconversion de 66,67 % chez les adultes sains, et variant de 33,57 % à 54,14 % chez les adultes immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes ; les taux de séroconversion variaient de 24,39 % à 29,03 % chez les personnes âgées saines, et de 31,65 % à 39,42 % chez les personnes âgées étant immunodéprimées ou souffrant d'affections sous-jacentes. Des tendances similaires ont été observées pour les taux de séroprotection dans les deux études.

Dans les deux études V87\_25 et V87\_26, les niveaux d'anticorps plus faibles (mesurés par dosages IH, SRH et MN) et les taux de séroprotection réduits chez les sujets adultes et les personnes âgées ( $\geq 61$  ans) immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes suggèrent qu'AFLUNOV peut ne pas induire le même niveau de protection contre la souche A/H5N1 que chez les adultes sains (rubrique 4.4). Ces études ont fourni des données limitées chez les sujets souffrant de certaines affections sous-jacentes (notamment insuffisance rénale et maladie cardiovasculaire périphérique) ou immunodéprimés (notamment les receveurs de greffes et les patients sous traitement anticancéreux). Dans ces études, des niveaux d'anticorps plus faibles et des taux de séroprotection réduits contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) ont également été mesurés chez les personnes âgées saines par rapport aux adultes sains, bien que des études antérieures ont montré l'induction de

réponses immunes suffisantes contre les souches H5N1 (voir plus haut pour les informations concernant les personnes âgées).

### Population pédiatrique

L'immunogénicité du vaccin H5N1 adjuvanté dans la population pédiatrique a été évaluée dans les essais V87P6 et V87\_30.

L'essai V87P6 a été conduit avec AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004) chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses d'AFLUNOV (7,5 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, 0,5 ml chacune) ont été administrées à trois semaines d'intervalle et une troisième dose (7,5 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, 0,5 ml) 12 mois après la première. Trois semaines après la deuxième vaccination (jour 43), dans tous les groupes d'âge (c'est-à-dire 6 à 35 mois, 3 à 8 ans et 9 à 17 ans) des taux élevés en anticorps contre (A/Vietnam/1194/2004), mesurés par SRH et d'IH ont été atteints, et sont présentés dans le tableau ci-dessous.

		<b>Enfants (6 à 35 mois)</b>	<b>Enfants (3 à 8 ans)</b>	<b>Adolescents (9 à 17 ans)</b>
		<b>N=134</b>	<b>N=91</b>	<b>N=89</b>
IH	Taux de séroprotection (IC à 5 %)* Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Facteur de séroconversion*** Jour 43 par rapport au jour 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
		<b>N=133</b>	<b>N=91</b>	<b>N=90</b>
SRH	Taux de séroprotection (IC à 95 %)° Jour 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)°° Jour 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)°°° Jour 43 par rapport au jour 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

\* Séroprotection définie comme un titre  $\geq 1:40$  au test IH.

\*\* Séroconversion définie comme l'augmentation d'un titre non détectable à un titre  $\geq 1:40$  ou comme une multiplication par 4 d'un titre détectable au jour 1

\*\*\* Rapports des moyennes géométriques des titres au test IH.

° Séroprotection : surface SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$ .

°° Séroconversion définie comme une surface SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pour les sujets qui étaient séronégatifs à l'inclusion (surface SRH  $\leq 4 \text{ mm}^2$  le jour 1) ou comme une augmentation significative (d'au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets qui étaient séropositifs à l'inclusion (surface SRH  $> 4 \text{ mm}^2$  le jour 1).

°°° Rapports des moyennes géométriques des titres au test SRH

Les résultats de MN contre A/Vietnam/1194/2004 indiquent un taux de séroprotection de 99 % (IC 95 % : 94-100) ; un taux de séroconversion allant de 97 % (IC 95 % : 91-99), à 99 % (IC 95 % : 96-100) et un rapport de la MGT allant de 29 (IC 95 % : 25-35), à 50 (IC 95 % : 44-58).

L'essai V87\_30 est un essai multicentrique randomisé, en aveugle pour l'observateur, visant à mesurer l'immunogénicité de six formulations d'un vaccin H5N1 contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 et l'adjuvant MF59. Dans cet essai, 420 enfants âgés de 6 mois à 8 ans ont été répartis en deux cohortes d'âge : 6 à 35 mois (N = 210) et 3 à 8 ans (N = 210).

Le vaccin a été administré en deux injections à trois semaines d'intervalle. Les titres d'anticorps contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 ont été mesurés par des tests IH et MN trois semaines après la deuxième vaccination (jour 43). Les réponses immunologiques observées avec la formulation autorisée (7,5 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, dose de 0,5 ml) et avec la formulation étudiée ayant une teneur en antigène de 50 % (3,75 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, dose de 0,5 ml) sont présentées ci-dessous.

Formulation		7,5 microgrammes d'HA/ 100 % d'adjuvant MF59		3,75 microgrammes d'HA/ 100 % d'adjuvant MF59	
		6 à 35 mois	3 à 8 ans	6 à 35 mois	3 à 8 ans
		<b>N=31</b>	<b>N=36</b>	<b>N=36</b>	<b>N=33</b>
IH	Taux de séroprotection (IC à 95 %)* Jour 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43 par rapport au jour 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% de sujets ayant un titre $\geq$ 1:40 (IC à 95 %) Jour 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43 par rapport au jour 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

\* Séroprotection définie comme un titre  $\geq$  1:40 au test IH.

\*\* Séroconversion définie comme l'augmentation d'un titre non détectable à un titre  $\geq$  1:40 ou comme une multiplication par 4 d'un titre détectable au jour 1.

\*\*\* Rapports des moyennes géométriques des titres.

#### Informations provenant des études non cliniques

L'efficacité contre l'exposition à un virus homologue et hétérologue aux souches du vaccin a été évaluée sur le modèle du furet (étude 765-N106857). AFLUNOV (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) et un vaccin proche d'AFLUNOV H5N1 (A/turkey/Turkey/2005 clade 2.2.1) ont été testés. Des animaux ont reçu une ou deux doses de vaccin contenant 3,75 ou 7,5 microgrammes d'antigène, suivies 42 jours après l'administration de la deuxième dose d'une exposition intranasale à une dose létale de virus A/Vietnam/1203/04.

Tous les animaux ayant reçu 2 doses d'AFLUNOV et 94 % des animaux ayant reçu une dose unique d'AFLUNOV ont été protégés. 87 % des animaux ayant été exposés au virus hétérologue à la souche vaccinale ont été protégés après 2 doses de vaccin et une dose unique de vaccin hétérologue ont protégé 56 % des animaux.

Dans une étude semblable, l'exposition intranasale a été différée jusqu'à environ 4 mois après l'administration de la deuxième dose de vaccin (étude 780-N007104). Dans cette étude, 100 % des animaux ont été protégés contre l'exposition homologue et 81 % des animaux ont été protégés contre l'exposition hétérologue. La vaccination a protégé les animaux d'une exposition létale même lorsque les taux d'anticorps mesurés par IH étaient bas ou indétectables.

Dans l'étude 673-N106850, AFLUNOV contenant 7,5 microgrammes d'antigène (A/Vietnam/1194/2004) a été immunogène, a pu conférer une protection complète contre la mortalité et réduire l'excrétion virale dans les liquides de lavage nasal après une exposition létale au virus homologue. Dans l'étude CBI-PCS-008, AFLUNOV contenant 7,5 ou 15 microgrammes d'antigène (A/Vietnam/1194/2004) a pu réduire le pourcentage d'animaux excréteur le virus ainsi que le niveau d'excrétion virale après une exposition non létale au virus homologue. Les analyses sérologiques ont indiqué que les deux doses étaient immunogènes et induisaient une réponse humorale croisée contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (étude VIV-PCS-001).

L'efficacité contre une exposition au virus hétérologue A/Indonesia/5/2005 a également été testée (étude 2810200). Des furets ont reçu une ou deux doses de vaccin (A/Vietnam/1194/2004). Deux doses de vaccin ont protégé 92 % des animaux et une dose unique de vaccin a protégé 50 % des animaux contre l'exposition au virus A/Indonesia/5/2005. Les lésions pulmonaires ont été réduites chez les groupes vaccinés. L'excrétion virale et les titres viraux dans les poumons ont été également diminués, suggérant que la vaccination peut réduire le risque de transmission virale.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques obtenues avec AFLUNOV et les virus antigrippaux saisonniers contenant l'adjuvant MF59C.1 n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de toxicité de dose répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle et de toxicité de la reproduction et du développement (jusqu'à la fin de la période de lactation).

# **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Chlorure de potassium  
Phosphate monopotassique  
Phosphate disodique dihydraté  
Chlorure de magnésium hexahydraté  
Chlorure de calcium dihydraté  
Eau pour préparations injectables

Pour l'adjuvant, 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**

2 ans.

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

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

Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a été congelé.

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

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

0,5 ml en seringue préremplie (verre de type I) muni d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle).

Boîtes de 1 ou 10 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Agiter avant l'emploi.

Après agitation, l'apparence normale d'AFLUNOV est une suspension blanche laiteuse.

Inspecter visuellement la suspension avant l'administration. En cas de particules en suspension et/ou d'apparence anormale, le vaccin doit être jeté.

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

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

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italie.

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

EU/1/10/658/001-002

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

Date de première autorisation : 29 novembre 2010

Date du dernier renouvellement : 17 juillet 2015

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

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique

Seqirus Vaccines Ltd  
Gaskill Road, Speke, Liverpool  
L24 9GR  
Royaume-Uni

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Pays-Bas

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

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

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

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

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

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

Soumission du PSUR lorsque AFLUNOV est utilisé durant la pandémie de grippe :

En situation de pandémie, la fréquence annuelle de soumission des PSURs peut ne pas être suffisante pour le monitoring de la sécurité du vaccin pandémique pour lequel un haut niveau d'exposition durant une courte période est attendue. Une telle situation nécessite une notification rapide des informations relative à la sécurité du produit car elles peuvent avoir des conséquences importantes sur la balance bénéfice/risque lors d'une pandémie. Une analyse rapide des informations cumulatives de sécurité, compte tenu de l'étendue de l'exposition, sera capitale pour les décisions réglementaires et la protection de la population à vacciner.

Par conséquent, dès qu'une pandémie est déclarée et que le vaccin zoonotique est utilisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre des PSURs simplifiés plus fréquents selon une périodicité définie dans le plan de gestion des risques (PGR).

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché,

ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

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

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE EN CARTON

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFLUNOV suspension injectable en seringue préremplie.  
Vaccin grippal zoonotique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

#### 2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Une dose de 0,5 ml contient : Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains, de la souche :

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-23) (clade 2.2.1) 7,5 microgrammes d'hémagglutinine

**Adjuvant** : huile de MF59C.1 en émulsion aqueuse contenant du squalène, comme phase huileuse, stabilisé par du polysorbate 80, du trioléate de sorbitan, du citrate de sodium et de l'acide citrique.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium  
Chlorure de potassium  
Phosphate monopotassique  
Phosphate disodique dihydraté  
Chlorure de magnésium hexahydraté  
Chlorure de calcium dihydraté  
Eau pour préparations injectables

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

1 seringue préremplie (0,5 ml)

10 seringues préremplies (0,5 ml)

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

À administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

**Avertissement** : ne pas injecter par voie intravasculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Agiter doucement avant emploi.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

Seqirus S.r.l.  
Via del Pozzo 3/A, S. Martino  
53035 Monteriggioni (SI)  
Italie.

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

EU/1/10/658/001 1 seringue préremplie  
EU/1/10/658/002 10 seringues préremplies

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

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

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

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

PC:

SN:

NN:

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

**ÉTIQUETTE POUR SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

AFLUNOV Suspension injectable (pas de short term en français)  
Vaccin grippal zoonotique H5N1  
IM

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

0,5 ml

**6. AUTRES**

À conserver au réfrigérateur.  
Seqirus S.r.l. – Italie

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **AFLUNOV suspension injectable en seringue préremplie**

Vaccin grippal zoonotique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

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

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

#### **Que contient cette notice?:**

1. Qu'est-ce que AFLUNOV et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir AFLUNOV
3. Comment est administré AFLUNOV
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver AFLUNOV
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que AFLUNOV et dans quel cas est-il utilisé ?**

AFLUNOV est un vaccin utilisé chez les sujets âgés de 6 mois et plus et destiné à être administré dans un contexte de propagation de virus grippaux zoonotiques (venant des oiseaux) potentiellement pandémiques, afin de prévenir la grippe causée par les virus H5N1 similaires à la souche du vaccin décrite en rubrique 6.

Les virus grippaux zoonotiques infectent occasionnellement des êtres humains et peuvent entraîner une maladie allant de l'infection légère des voies respiratoires supérieures (fièvre et toux) jusqu'à une progression rapide vers une pneumonie sévère, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc voire la mort. Les infections humaines sont en premier lieu causées par un contact avec des animaux infectés, mais elles ne se répandent pas facilement d'une personne à l'autre.

AFLUNOV est également destiné à être administré en cas d'anticipation d'une pandémie potentielle due à une souche identique ou similaire.

Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, le système immunitaire (le système de défense naturelle de l'organisme) fabrique sa propre protection (anticorps) contre la maladie. Aucun des composants contenus dans le vaccin ne peut provoquer la grippe.

Comme pour tous les vaccins, AFLUNOV peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir AFLUNOV ?**

**Vous ne devez jamais recevoir AFLUNOV :**

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de AFLUNOV (mentionnés dans la rubrique 6) ou à tout autre composant pouvant être présent à l'état de traces tel que : œuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, kanamycine et sulfate de néomycine (antibiotiques), hydrocortisone ou bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB). Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre

la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue. Toutefois, en cas de pandémie, la vaccination par AFLUNOV peut être recommandée dans votre cas sous réserve qu'un traitement médical approprié soit disponible immédiatement en cas de réaction allergique.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin

- si vous avez présenté une réaction allergique à un composant du vaccin, à l'œuf et aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, à la kanamycine et au sulfate de néomycine (antibiotiques), à l'hydrocortisone ou au bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB), (voir rubrique 6. Informations supplémentaires).
- si vous avez une infection sévère avec de la fièvre (plus de 38 °C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec AFLUNOV ;
- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec AFLUNOV, les résultats de ces tests pourraient être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par AFLUNOV.
- en cas d'immunodéficience AFLUNOV peut être administré, mais il est possible que l'on n'obtienne pas de réponse immunitaire protectrice.

Veillez informer votre médecin ou votre infirmière si vous avez un saignement ou si vous faites facilement des ecchymoses.

Un évanouissement peut survenir après, voire avant, toute injection avec une aiguille. Par conséquent, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

AFLUNOV peut ne pas entièrement protéger toutes les personnes vaccinées, en particulier les personnes âgées et celles ayant un système immunitaire affaibli, telles que les patients atteints du VIH ou ceux souffrant de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée comme le diabète, des maladies pulmonaires ou des problèmes cardiaques. Informez votre médecin si vous avez un système immunitaire affaibli ou souffrez de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée.

Dans tous les cas, **PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN OU INFIRMIER/ÈRE** car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

### **Autres médicaments et AFLUNOV**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

Les données obtenues chez l'adulte montrent qu'AFLUNOV peut être administré en même temps que des vaccins contre la grippe saisonnière sans adjuvant. Il n'existe pas d'information sur l'administration d'AFLUNOV en même temps que des vaccins non antigrippaux. Si l'administration d'AFLUNOV avec d'autres vaccins ne peut être évitée, ceux-ci doivent être injectés dans un autre membre. Dans de tels cas, vous devez savoir que les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus intenses.

## Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin. Votre médecin doit évaluer les bénéfices et les risques potentiels à vous administrer le vaccin.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

## AFLUNOV contient du sodium et du potassium

AFLUNOV contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) et moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose de 0,5 ml, en d'autres termes, il ne contient quasiment pas de sodium ni de potassium.

### 3. Comment est administré AFLUNOV ?

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera ce vaccin sur la base des recommandations officielles.

Une dose (0,5 ml) du vaccin sera injectée dans le haut de votre bras (muscle deltoïde) ou de votre cuisse, selon la masse musculaire. Le vaccin ne doit jamais être administré dans une veine.

#### Sujets âgés de 6 mois et plus :

Une dose de 0,5 ml sera administrée. Une deuxième dose de 0,5 ml sera administrée à un intervalle d'au moins 3 semaines.

L'expérience chez les personnes âgées de plus de 70 ans est limitée.

Enfants âgés de moins de 6 mois

La vaccination n'est actuellement pas recommandée pour ce groupe d'âge.

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

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

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

Contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez les effets indésirables ci-dessous – des soins médicaux en urgence ou une hospitalisation pourraient être nécessaires :

- difficultés pour respirer, vertiges, pouls faible et rapide et éruption cutanée, qui sont des symptômes de réaction anaphylactique (une réaction allergique très sévère).

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont survenus avec AFLUNOV dans des études cliniques :

#### Très fréquent (affecte plus d'1 personne sur 10) :

- Douleur/sensibilité au site d'injection
- Induration de la peau au site d'injection
- Rougeur au site d'injection
- Gonflement au site d'injection

- Ecchymose (« bleu ») au site d'injection\*
- Douleurs musculaires
- Maux de tête
- Fatigue
- Malaise
- Frissons
- Sueur\*
- Nausées\*
- Changement des habitudes alimentaires\*\*
- Diarrhée
- Vomissements
- Sueur et transpiration inhabituelle\*\*
- Somnolence\*\*
- Irritabilité\*\*
- Pleurs inhabituels\*\*
- Fièvre\*\*\*

\* Effets indésirables rapportés comme « Fréquent » chez les adultes et les personnes âgées.

\*\* Effets indésirables rapportés uniquement chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois.

\*\*\* Effet indésirable rapporté comme « très fréquent » uniquement chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans.

Rapporté comme « fréquent » chez les adolescents et les adultes (9 à 60 ans) et comme « peu fréquent » chez les sujets âgés (plus de 61 ans).

#### Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100) :

- Articulations douloureuses
- Saignement au site d'injection
- Perte d'appétit

#### Peu fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 1 000) :

- Urticaire

Ces effets indésirables sont généralement légers et disparaissent sans traitement dans les trois jours. S'ils persistent, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

Effets indésirables observés chez les patients souffrant de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée tels que le diabète, les maladies pulmonaires ou les problèmes cardiaques et ayant un système immunitaire affaibli (immunocompromis) tels que des patients atteints du VIH.

Nausée, articulations douloureuses, diarrhée et perte d'appétit ont été rapportés très fréquemment dans cette population. En outre, des vomissements ont été rapportés fréquemment.

#### Autres effets indésirables rares observés après l'utilisation de routine :

Les effets indésirables supplémentaires cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec un autre vaccin grippal H1N1 appelé Focetria similaire à AFLUNOV et contenant le même adjuvant. Ces effets indésirables peuvent survenir avec AFLUNOV.

- Réactions cutanées généralisées incluant
  - Démangeaisons
  - Rash ou gonflement de la peau ou des muqueuses
  - Angioœdème (gonflement anormal de la peau, habituellement autour des yeux, lèvres, langue, mains ou pieds, dû à une réaction allergique)
- Troubles gastro-intestinaux comme
  - Douleurs abdominales
- Vertiges, somnolence

- Troubles neurologiques comme
  - Fortes douleurs lancinantes ou vibrantes le long d'un ou plusieurs nerfs
  - Picotements
  - Crise d'épilepsie
  - Névrite (inflammation des nerfs)
  - Syncope ou présyncope (évanouissement ou sensation d'être sur le point de s'évanouir)
- Gonflement des ganglions lymphatiques, palpitations (battements de cœur irréguliers ou forts), tachycardie (battements de cœur plus rapide qu'habituellement), faiblesse, douleurs aux extrémités, toux et asthénie (faiblesse inhabituelle)
- Réactions allergiques pouvant se manifester par des difficultés à respirer, une respiration sifflante, un gonflement de la gorge ou provoquant une diminution dangereuse de la pression artérielle qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent entraîner un choc. Les médecins connaissent ce risque et disposent des traitements d'urgence à utiliser en de tels cas.

En outre, les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination annuelle habituelle avec les vaccins grippaux saisonniers avec et sans adjuvant. Ces effets indésirables peuvent survenir avec AFLUNOV.

- Taux faible de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des ecchymoses
- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau du rein)
- Érythème polymorphe (type de réaction allergique de la peau qui se produit en réponse à des médicaments, infections ou maladies)
- Troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central) et un type de paralysie connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré
- Gonflement, douleur et rougeur au site d'injection s'étendant sur plus de 10 cm et durant plus d'une semaine (réaction de type cellulite au site d'injection)
- Gonflement étendu du membre dans lequel a été effectué l'injection durant plus d'une semaine

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

#### **5. Comment conserver AFLUNOV**

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

N'utilisez pas AFLUNOV après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

### Ce que contient AFLUNOV

- Substance active :  
Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)\* de la souche :  
  
A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-23) (clade 2.2.1)  
7,5 microgrammes\*\*  
par dose de 0,5 ml  
  
\* cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains  
\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine
- Adjuvant MF59C.1 :  
Le vaccin contient pour 0,5 ml, 9,75 mg de squalène, 1,175 mg de polysorbate 80, 1,175 mg du trioléate de sorbitan, 0,66 mg de citrate de sodium et 0,04 mg d'acide citrique.
- Autres composants :  
Les autres composants sont : chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté et eau pour préparations injectables.

### Qu'est ce que AFLUNOV et contenu de l'emballage extérieur

AFLUNOV est une suspension injectable en seringue préremplie.  
La suspension est un liquide blanc laiteux.  
Elle est fournie en seringue prête à l'emploi contenant une dose unique de 0,5 ml pour injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

Seqirus S.r.l.  
Via del Pozzo 3/A, S. Martino  
53035 Monteriggioni (SI)  
Italie.

#### Fabricant

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105BJ Amsterdam  
Pays-Bas

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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