

FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

AREPANRIX^{MC} H1N1

Vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) contenant l'adjuvant AS03

Émulsion pour injection

Code ATC : J07BB02

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

Date de préparation :
20 avril 2010

© 2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
^{MC}AREPANRIX H1N1 utilisé sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT**Arepanrix^{MC} H1N1****Vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) contenant l'adjuvant AS03****Version 4, approuvée le 20 avril 2010**

Santé Canada a autorisé la vente du vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 en se fondant sur les résultats d'essais cliniques limités menés chez des humains en vertu d'un arrêté d'urgence délivré le 13 octobre 2009. Cette autorisation s'appuie sur l'évaluation par Santé Canada des données publiées sur la qualité, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin. Compte tenu de la menace de pandémie et de son risque pour la santé des humains, Santé Canada juge que le profil risque-bienfait du vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 est favorable pour l'immunisation active contre la souche de la grippe H1N1 2009 pandémique.

Dans le cadre de l'autorisation de la vente d'Arepanrix^{MC} H1N1, Santé Canada a exigé du promoteur qu'il accepte les engagements en matière de post-commercialisation du vaccin. Le respect de ces engagements, ainsi que les mises à jour apportées à l'information sur la qualité du vaccin, les données non cliniques et cliniques feront l'objet d'une surveillance continue par Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada.

CE DÉPLIANT SERA MIS À JOUR EN CONSÉQUENCE.

VEUILLEZ CONSULTER LE SITE WEB DE SANTÉ CANADA POUR CONNAÎTRE LES DONNÉES LES PLUS RÉCENTES SUR CE PRODUIT :

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/legislation/interimorders-arretesurgence/index-fra.php>

ON DOIT AUSSI TENIR COMPTE DE TOUTES LES RECOMMANDATIONS FAITES PAR L'AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA.

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/recommandation-recommandation-fra.php>

<http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/fs-fi-pregnancy-grossesse-fra.php>

TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
1.0 FORME PHARMACEUTIQUE	4
2.0 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	4
3.0 DONNÉES CLINIQUES	5
Indications	5
Posologie et administration	5
Contre-indications	7
Mises en garde et précautions	7
Interactions	8
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	9
Effets indésirables.....	9
Surdosage.....	18
4.0 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	18
Propriétés pharmacodynamiques	18
Pharmacocinétique	23
Données d'innocuité non cliniques.....	23
5.0 DONNÉES PHARMACEUTIQUES	24
Liste des excipients.....	24
Incompatibilités	24
Durée de conservation	24
Précautions particulières de conservation	24
Conditionnement.....	24
Directives d'utilisation et de manipulation	25
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	27

1.0 FORME PHARMACEUTIQUE

Arepanrix^{MC} H1N1 (vaccin contre la grippe pandémique [H1N1] contenant l'adjuvant AS03) est un vaccin à 2 composants, soit un antigène immunisant, le H1N1 (sous forme de suspension), et un adjuvant, le AS03 (sous forme d'une émulsion d'huile dans l'eau).

L'antigène H1N1 est présenté sous forme d'une suspension stérile, translucide à blanchâtre, opalescente pouvant sédimenter légèrement, dans un flacon de 10 mL. L'antigène est préparé à partir de virus cultivés dans la cavité allantoïque d'œufs embryonnés de poule. Le virus est inactivé par l'exposition à des rayons ultraviolets, suivie d'un traitement au formaldéhyde, puis il est purifié par centrifugation et fragmenté à l'aide de désoxycholate de sodium.

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

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

2.0 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une fois que le vaccin a été reconstitué à partir de ses 2 composants et mélangé, on retire 0,5 mL de l'émulsion obtenue dans une seringue destinée à l'injection intramusculaire. La composition finale de chaque composant du vaccin par dose de 0,5 mL est la suivante :

Antigène

Virus grippal fragmenté, inactivé, contenant un antigène* équivalent à 3,75 μ g d'hémagglutinine d'une souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1) (X-179A) par dose de 0,5 mL.

* isolé à partir de virus cultivés dans des œufs

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

Adjuvant

DL- α -tocophérol : 11,86 mg par dose de 0,5 mL

Squalène : 10,69 mg par dose de 0,5 mL

Polysorbate 80 : 4,86 mg par dose de 0,5 mL

Une fois les contenus des flacons de suspension et d'émulsion mélangés, on obtient le vaccin dans un flacon multidose. Voir la rubrique *Conditionnement* pour connaître le nombre de doses par flacon.

Pour connaître la liste complète des excipients, voir la rubrique *Liste des excipients* de la section 5.0.

3.0 DONNÉES CLINIQUES

Indications

Le vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 est indiqué pour l'immunisation active contre la souche de la grippe H1N1 2009 pandémique (voir la rubrique 2.0 *Composition qualitative et quantitative*).

Posologie et administration

À l'heure actuelle, les données cliniques sur Arepanrix^{MC} H1N1 sont limitées. Par ailleurs, les données portant sur une présentation expérimentale d'un autre vaccin contenant l'adjuvant AS03, Pandemrix^{MC} (H1N1), fabriqué par GSK à Dresde, en Allemagne, renfermant également l'antigène dérivé de la souche A/California/7/2009 (H1N1) (voir la rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*), obtenues auprès d'adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans, de personnes âgées, d'enfants et d'adolescents sont limitées. Pour chacun des groupes d'âge décrits ci-dessous, la décision d'employer Arepanrix^{MC} H1N1 doit tenir compte de l'importance des données cliniques existantes pour Arepanrix^{MC} H1N1, des données supplémentaires concernant Pandemrix^{MC} (H1N1), des caractéristiques de la maladie causée par la grippe pandémique en cours ainsi que des recommandations de l'Agence de la santé publique du Canada, lesquelles peuvent avoir changé à la lumière de nouvelles données.

Les recommandations relatives à la dose sont fondées sur :

- les données sur l'innocuité et l'immunogénicité obtenues lors de l'administration à des adultes, y compris à des personnes âgées, de 2 doses d'un vaccin contenant l'adjuvant AS03 et 3,75 µg d'hémagglutinine (HA) dérivée de la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) (Arepanrix^{MC} H5N1), soit au jour 0 et au jour 21;
- les données sur l'innocuité et l'immunogénicité obtenues lors de l'administration de la dose pour adulte et de la moitié de la dose pour adulte, à des enfants âgés de 3 à 9 ans, de Pandemrix^{MC} (H5N1) contenant 3,75 µg d'HA dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), au jour 0 et au jour 21;
- les données limitées de plusieurs études portant sur l'innocuité et l'immunogénicité, obtenues trois semaines après l'administration d'une ou de deux doses de Pandemrix^{MC} (H1N1) contenant 3,75 µg ou 1,9 µg d'HA dérivée de la souche A/California/7/2009 (H1N1). Voir la rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*. Les données actuelles concernant Arepanrix^{MC} H1N1 sont limitées et préliminaires; toutefois, elles semblent appuyer les conclusions découlant des études sur Pandemrix^{MC} (H1N1);
- les données très limitées de plusieurs études portant sur l'innocuité et l'immunogénicité, obtenues trois semaines après l'administration d'une dose d'Arepanrix^{MC}. Voir la rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*.

Adultes âgés de 18 à 60 ans

Une dose de 0,5 mL

Les données sur l'immunogénicité obtenues auprès d'un nombre restreint d'adultes en bonne santé, âgés de 18 à 60 ans, trois semaines après l'administration d'un vaccin H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et 3,75 µg d'hémagglutinine (HA) dérivée de la souche A/California/7/2009 (H1N1) (Pandemrix^{MC} (H1N1) ou Arepanrix^{MC} H1N1) semblent indiquer qu'une seule dose pourrait suffire dans ce groupe d'âge. Voir la rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*.

Si une deuxième dose est administrée, elle doit l'être après un intervalle d'au moins trois semaines.

Personnes âgées (> 60 ans)

On dispose de données limitées provenant d'études cliniques sur Pandemrix^{MC} (H1N1) et sur le vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 chez des adultes âgés de plus de 60 ans.

La dose recommandée pour ce groupe d'âge est d'une dose de 0,5 mL.

Les données d'études cliniques sur l'immunogénicité, obtenues trois semaines après l'administration de Pandemrix^{MC} (H1N1) ou d'Arepanrix^{MC} H1N1, semblent indiquer qu'une seule dose pourrait suffire dans ce groupe d'âge.

Si une deuxième dose est administrée, elle doit l'être après un intervalle d'au moins trois semaines. Voir la rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*.

Enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur Arepanrix^{MC} H1N1 pour ce groupe d'âge. Par ailleurs, on dispose de données limitées provenant d'une étude clinique sur Pandemrix^{MC} (H1N1) pour ce groupe d'âge.

La dose recommandée pour ce groupe d'âge est conforme aux recommandations pour les adultes.

Enfants âgés de 6 mois à 9 ans

Une dose de 0,25 mL (soit la moitié de la dose pour adulte) à une date choisie.

Les données préliminaires sur l'immunogénicité obtenues auprès d'un nombre restreint d'enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux doses de 0,25 mL de Pandemrix^{MC} (H1N1) contenant 1,9 µg d'HA dérivée de la souche A/California/7/2009 (H1N1) et d'un nombre restreint d'enfants de 3 à 9 ans ayant reçu une dose de 0,5 mL de Pandemrix^{MC} (H1N1) montrent qu'une bonne réponse immunitaire est déclenchée après la première dose mais qu'une réponse immunitaire additionnelle est obtenue à la suite d'une deuxième dose de 0,25 mL administrée aux enfants de 6 à 35 mois, après un intervalle de trois semaines.

Les bienfaits d'administrer une deuxième dose de 0,25 mL doivent être soupesés au regard des préoccupations en matière d'innocuité associées à une seconde dose (voir la rubrique *Effets indésirables*).

Si une deuxième dose est administrée, il doit y avoir un intervalle d'au moins trois semaines entre la première et la deuxième dose.

Enfants âgés de moins de 6 mois

À l'heure actuelle, la vaccination n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

Pour de plus amples renseignements, voir la rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*.

Mode d'administration

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

Contre-indications

Antécédents de réaction anaphylactique (menaçant le pronostic vital) à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de trace.

Voir également la rubrique *Mises en garde et précautions*.

Mises en garde et précautions

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

Comme avec tous les vaccins injectables, il convient de toujours avoir un traitement médical approprié à portée de la main et d'assurer une surveillance pour le rare cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin. Des cas d'anaphylaxie et de réactions allergiques graves ont été observés chez des personnes ayant reçu Arepanrix^{MC} H1N1 dans le cadre de campagnes de vaccination de masse; l'incidence globale d'anaphylaxie semble être généralement similaire à celle observée avec d'autres vaccins administrés par voie parentérale.

Si la situation pandémique le permet, la vaccination doit être différée chez les patients présentant un syndrome fébrile grave ou une infection aiguë.

Arepanrix^{MC} H1N1 ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

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

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir la rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*).

Pédiatrie

Les données portant sur l'administration d'Arepanrix^{MC} H1N1 à des enfants âgés de 6 mois à 9 ans et sur celle de Pandemrix^{MC} (H1N1) à des enfants âgés de 6 à 35 mois et de 3 à 17 ans, sont très restreintes. Voir les rubriques *Posologie et administration*, *Effets indésirables* et *Propriétés pharmacodynamiques*.

Des données très restreintes obtenues auprès d'enfants âgés de 6 à 35 mois ($N = 51$) ayant reçu deux doses de 0,25 mL de Pandemrix^{MC} (H1N1) (la moitié de la dose pour adulte) à un intervalle de trois semaines entre les doses indiquent une augmentation des taux de réactions au point d'injection et de symptômes généraux (voir la rubrique *Effets indésirables*). Notamment, les taux de fièvre (température axillaire ≥ 38 °C) peuvent augmenter après la deuxième dose.

Grossesse et allaitement

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets, chez les femmes enceintes, du vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 ou du vaccin prototype H5N1 contenant l'adjuvant AS03. Les données relatives à l'administration de vaccins trivalents contre la grippe saisonnière à des femmes enceintes n'ont pas démontré que les effets délétères pour la mère ou le fœtus étaient imputables au vaccin.

ON DOIT TENIR COMPTE DE TOUTES LES RECOMMANDATIONS FAITES PAR L'AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA.

Les études sur des animaux n'ont pas montré d'effets nocifs sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir également la rubrique *Données non cliniques*).

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

Interactions

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante du vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 et d'autres vaccins, y compris les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière. À l'heure actuelle, de telles données sont recueillies et le présent feuillet sera mis à jour en conséquence. Cependant, si la coadministration avec un autre vaccin est indiquée, les vaccins doivent être administrés dans des membres différents. Il convient de noter que l'intensité des effets indésirables peut être accrue.

Les données obtenues après l'administration concomitante de Pandemrix^{MC} (H1N1) et d'un vaccin sans adjuvant contre la grippe saisonnière (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) à des adultes en bonne santé âgés de plus de 60 ans, n'ont montré aucune interférence importante avec la réponse immunitaire déclenchée par Pandemrix^{MC} (H1N1). La réponse immunitaire à Fluarix était également satisfaisante. Cette coadministration n'a pas été associée à des taux plus élevés de réactions locales ou générales comparativement à l'administration de Pandemrix^{MC} (H1N1) seul. De même, l'administration séquentielle de Fluarix suivi de Pandemrix^{MC} (H1N1) (à un intervalle de 3 semaines) n'a pas laissé supposer une interférence importante sur le plan de la réponse immunitaire à Pandemrix^{MC} (H1N1), même si une tendance vers une modeste réponse immunitaire réduite à Pandemrix^{MC} (H1N1) a été observée chez les sujets vaccinés par Fluarix 21 jours plus tôt.

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

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

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

Les effets du vaccin sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Effets indésirables

Études sur le virus H1N1

Adultes de 18 à 60 ans

Des données préliminaires sur la réactogénicité (effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande et signalés dans les 7 jours suivant chaque vaccination) sont fournies pour une étude ayant évalué l'innocuité de Pandemrix^{MC} (H1N1) chez des sujets en bonne santé de 18 à 60 ans. Un groupe comparatif de sujets a reçu le vaccin sans l'adjuvant AS03. Dans l'ensemble, les symptômes locaux et généraux mentionnés sur demande étaient signalés plus souvent dans le groupe ayant reçu le vaccin H1N1 avec adjuvant AS03 par rapport au groupe ayant reçu le vaccin H1N1 sans adjuvant. La douleur au point d'injection a été l'effet indésirable (EI) signalé le plus souvent. La fréquence des symptômes de grade 3 « liés au vaccin » était faible et n'a pas dépassé 4,8 %. Des observations similaires sur l'innocuité ont récemment été relevées dans le cadre d'une autre étude (Q-PAN H1N1-001) portant sur Arepanrix^{MC} H1N1.

D-Pan H1N1-007 (effets indésirables mentionnés sur demande du jour 0 au jour 6 suivant l'administration de chacune de deux doses du vaccin H1N1 contenant 3,75 µg d'HA et l'adjuvant AS03 [Pandemrix^{MC} (H1N1)] vs chacune des deux doses du vaccin H1N1 sans adjuvant contenant 15 µg d'HA) – Effets indésirables ayant un lien causal

Effet indésirable	Après la 1 ^{re} dose		Après la 2 ^e dose	
	H1N1/AS03 N = 63	H1N1 N = 65	H1N1/AS03 N = 62	H1N1 N = 66
Douleur au point d'injection	90,5 %	35,4 %	90,3 %	30,3 %
Rougeur	1,6 %	0,0 %	4,8 %	0,0 %
Enflure	7,9 %	0,0 %	14,5 %	0,0 %
Fatigue	33,3 %	24,6 %	43,5 %	19,7 %
Céphalée	23,8 %	12,3 %	32,3 %	12,1 %
Arthralgie	11,1 %	4,6 %	21,0 %	6,1 %
Myalgie	31,7 %	6,2 %	37,1 %	9,1 %
Frissons	9,5 %	3,1 %	17,7 %	3,0 %
Transpiration	9,5 %	7,7 %	19,4 %	9,1 %
Fièvre (> 38 °C)	0,0 %	0,0 %	4,6 %	0,0 %

Des effets indésirables graves (EIG) ont été signalés sporadiquement, la plupart n'étant pas reliés à la vaccination.

Adultes âgés de 18 ans ou plus

Lors d'une étude clinique, on a évalué la réactogénicité de la première dose de Pandemrix^{MC} (H1N1) chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans (N = 120) et chez des personnes de plus de 60 ans (N = 120). La fréquence des effets indésirables était similaire entre les groupes d'âge, sauf pour les rougeurs (plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de 60 ans) et les frissons et la transpiration (plus fréquents chez les sujets âgés de 18 à 60 ans).

D-Pan H1N1-008 (effets indésirables mentionnés sur demande du jour 0 au jour 6 suivant l'administration d'une dose unique du vaccin contenant 3,75 µg d'HA et l'adjuvant AS03 [Pandemrix^{MC} (H1N1)] – Effets indésirables ayant un lien causal

Effets indésirables	H1N1/AS03 18 - 60 ans N = 120	H1N1/AS03 > 60 ans N = 120
Douleur	87,5 %	65,0 %
Rougeur	0,8 %	7,5 %
Enflure	9,2 %	10,0 %
Fatigue	31,7 %	20,0 %
Céphalée	33,3 %	17,5 %
Arthralgie	12,5 %	11,7 %
Myalgie	19,2 %	19,2 %
Frissons	16,7 %	5,8 %
Transpiration	12,5 %	5,0 %
Fièvre (≥ 38 °C)	0,8 %	0,8 %

Aucun effet indésirable grave (EIG) n'a été signalé au cours de cette étude sur le vaccin H1N1.

Enfants âgés de 3 à 9 ans

Une autre étude clinique a évalué la réactogénicité auprès d'enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans qui ont reçu une dose complète de Pandemrix^{MC} (H1N1). Une réactogénicité accrue a été observée après la deuxième dose du vaccin chez les deux groupes d'âge, principalement dans les cas de fièvre axillaire (≥ 38 °C), de frissons et de transpiration. Les fréquences des effets indésirables par dose énumérés ci-dessous, sont les suivantes :

D-Pan H1N1-010 (effets indésirables mentionnés sur demande du jour 0 au jour 6 suivant l'administration de 2 doses du vaccin contenant 3,75 µg d'HA et l'adjuvant AS03 [Pandemrix^{MC} (H1N1)] – Effets indésirables ayant un lien causal

Effets indésirables	3-5 ans		6-9 ans	
	Après la 1 ^{re} dose N = 53	Après la 2 ^e dose N = 52	Après la 1 ^{re} dose N = 57	Après la 2 ^e dose N = 57
Douleur	75,5 %	84,6 %	94,7 %	96,5 %
Rougeur	28,3 %	34,6 %	24,6 %	33,3 %
Enflure	34,0 %	30,8 %	28,1 %	45,6 %
Fièvre (> 38 °C) (axillaire)	5,7 %	28,8 %	1,8 %	10,5 %
Fièvre (> 39 °C) (axillaire)	0,0 %	3,8 %	0,0 %	1,8 %
Frissons	3,8 %	9,6 %	7,0 %	22,8 %
Transpiration	1,9 %	7,7 %	1,8 %	7,0 %
Somnolence	15,1 %	28,8 %	n.d.	n.d.
Irritabilité	18,9 %	26,9 %	n.d.	n.d.
Perte d'appétit	15,1 %	32,7 %	n.d.	n.d.

n.d. = non disponible

Enfants âgés de 6 à 35 mois

Lors d'une étude clinique, on a évalué la réactogénicité auprès d'enfants âgés de 6 à 35 mois qui ont reçu la moitié de la dose pour adulte (c'est-à-dire 0,25 mL) de Pandemrix^{MC} (H1N1) suivant un schéma de 0 et de 21 jours. Après la deuxième dose, on a observé une augmentation des réactions au point d'injection et des symptômes généraux, dans l'ensemble, dans le groupe d'enfants âgés de 6 à 35 mois, particulièrement des taux de fièvre axillaire (≥ 38 °C), de somnolence et de perte d'appétit. Les fréquences globales des effets indésirables par dose, énumérés ci-dessous, sont les suivantes :

D-Pan H1N1-009 (effets indésirables mentionnés sur demande du jour 0 au jour 6 suivant l'administration de deux doses de 1,9 µg d'HA et l'adjuvant AS03 [la moitié de la dose pour adulte de Pandemrix^{MC} (H1N1)] – Effets indésirables ayant un lien causal

Effets indésirables	Après la 1 ^{re} dose N = 51	Après la 2 ^e dose N = 51
Douleur	31,4 %	41,2 %
Rougeur	19,6 %	29,4 %
Enflure	15,7 %	23,5 %
Fièvre (≥ 38 °C) axillaire	5,9 %	43,1 %
Fièvre (≥ 39 °C) axillaire	0,0 %	3,9 %
Somnolence	7,8 %	35,3 %
Irritabilité	21,6 %	37,3 %
Perte d'appétit	9,8 %	39,2 %

Dans le cadre d'une autre étude (Q-PAN H1N1-003) portant sur le vaccin Arepanrix^{MC} H1N1, on a récemment relevé des observations similaires sur l'innocuité après la première dose. Les données de cette étude sur l'innocuité du vaccin après la deuxième dose ne sont pas encore disponibles.

Études sur le virus H5N1

Essais cliniques

Les effets indésirables observés durant les essais cliniques menés sur le vaccin prototype sont énumérés ci-dessous.

Adultes

Des études cliniques ont évalué l'incidence des effets indésirables énumérés ci-dessous chez environ 3500 sujets âgés d'au moins 18 ans qui avaient reçu le vaccin antigrippal contenant la souche A/Indonesia/05/2005 (Arepanrix^{MC} H5N1) et au moins 3,75 µg d'hémagglutinine et l'adjuvant AS03.

La réactogénicité du vaccin a été consignée dans les formulaires standards de déclaration des effets indésirables pendant 7 jours consécutifs suivant la vaccination par Arepanrix^{MC} H5N1 ou un placebo (c'est-à-dire, du jour 0 au jour 6). Le tableau ci-dessous présente la fréquence moyenne des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant chaque dose du vaccin.

Pourcentage des doses et effets indésirables locaux ou généraux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de n'importe quelle dose du vaccin Arepanrix^{MC} H5N1 (cohorte totale de vaccinés*)

	AREPANRIX^{MC} H5N1	Placebo
Effets locaux	N = 6647 doses	N = 2209 doses
Douleur	73,1	12,0
Enflure	6,7	0,4
Rougeur	5,25	0,4
Effets généraux	N = 6639 doses	N = 2210 doses
Douleurs musculaires	33,3	11,8
Céphalée	23,4	17,6
Fatigue	23,3	14,1
Douleur articulaire	16,4	7,4
Frissons	9,8	6,0
Transpiration	6,3	4,4
Fièvre ($\geq 38,0$ °C)	2,4	1,9

* Cohorte totale de vaccinés = tous les sujets ayant reçu au moins une dose du vaccin et pour lesquels on disposait de données d'innocuité.

La douleur au point d'injection a été le symptôme local le plus souvent mentionné sur demande dans les groupes ayant reçu le vaccin Arepanrix^{MC} H5N1 ou le placebo et a été signalé 6 fois plus souvent (c'est-à-dire après 73 % des doses) dans le groupe ayant reçu le vaccin Arepanrix^{MC} H5N1. Malgré l'incidence élevée de douleur au point d'injection, l'incidence de la douleur sévère était faible, signalée après 2,7 % des doses du vaccin Arepanrix^{MC} H5N1 et 0,4 % des doses de placebo. Dans l'ensemble, les effets indésirables sévères, tous genres confondus, mentionnés sur demande ou spontanément sont survenus dans les 7 jours suivant l'administration de 6,4 à 7,0 % des doses d'Arepanrix^{MC} H5N1 et de 3,6 % des doses de placebo. La douleur au point d'injection est l'effet indésirable sévère local le plus souvent mentionné sur demande; tous les effets indésirables sévères généraux mentionnés sur demande sont survenus après l'administration de moins de 2 % des doses.

D'autres effets indésirables signalés sont présentés selon leur fréquence, comme suit :

Très courants ($\geq 1/10$)

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

Peu courants ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$)

Rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$)

Très rares ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Troubles du sang et du système lymphatique

Courant : lymphadénopathie

Troubles psychiatriques

Peu courant : insomnie

Troubles du système nerveux

Peu courants : étourdissements, paresthésies

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Peu courant : vertige

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu courant : dyspnée

Troubles gastro-intestinaux

Courants : nausées, diarrhée

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

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Courant : prurit

Peu courant : éruption cutanée

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

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

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Courants : réactions au point d'injection (p. ex. ecchymose, prurit, chaleur)

Peu courants : asthénie, douleur thoracique, malaise

Effets indésirables graves chez les adultes

Un résumé intégré des données d'innocuité a été élaboré à partir des premiers 9873 adultes ayant reçu Arepanrix^{MC} H5N1 ou un produit très similaire, Pandemrix^{MC} H5N1, contenant l'antigène grippal fabriqué en Allemagne et associé au système adjuvant AS03. Ces essais réunissaient des adultes de 18 ans et plus, y compris des personnes âgées atteintes de troubles chroniques préexistants.

Effets indésirables graves (résumé intégré des données d'innocuité) : Au cours de l'analyse principale, qui visait à comparer le suivi de l'innocuité de six mois chez 7224 sujets vaccinés par Arepanrix^{MC} H5N1 ou Pandemrix^{MC} H5N1 à un suivi similaire de 2408 sujets ayant reçu le vaccin contre la grippe saisonnière ou un placebo, des effets indésirables graves sont survenus chez 1,6 % des sujets vaccinés par Arepanrix^{MC} H5N1 ou Pandemrix^{MC} H5N1 (intervalle de confiance à 95 %, de 1,3 à 1,9 %) par rapport à 1,3 % des sujets ayant reçu le vaccin contre la grippe saisonnière (intervalle de confiance à 95 %, de 0,7 à 2,0 %) et 1,8 % des sujets ayant reçu le placebo (intervalle de confiance à 95 %, de 1,1 à 2,8 %). Aucun des effets indésirables graves n'a été jugé lié aux vaccins à l'étude selon les chercheurs. Parmi les vaccinés par Arepanrix^{MC} H5N1 ou Pandemrix^{MC} H5N1, 5 (< 0,1 %) ont présenté des effets indésirables graves mortels, y compris deux cas de cancer de l'ovaire, un cancer métastatique de type non précisé, un infarctus du myocarde, l'exacerbation du diabète sucré et une cirrhose du foie. Parmi les sujets ayant reçu le placebo, 3 (0,1 %) ont présenté des effets indésirables graves mortels : un cas de tumeur cérébrale, un cas de cardiomégalie consécutive à une maladie pulmonaire obstructive chronique et un cas de pneumonie bilatérale.

Effets indésirables d'intérêt particulier (tirés du résumé intégré des données d'innocuité) : Au cours du suivi de 6 mois de l'ensemble du groupe des 9873 sujets vaccinés par Arepanrix^{MC} ou Pandemrix^{MC} H5N1, 7 sujets (< 0,1 %) ont signalé un effet indésirable d'intérêt particulier selon la définition de l'EMA. Quatre sujets ont signalé une paralysie faciale (paralysie de Bell) à des intervalles variant de quelques heures à 135 jours après l'administration du vaccin; tous ces cas se sont résorbés spontanément et entièrement. Un homme de 45 ans a présenté une réaction anaphylactique alimentaire six (6) jours après la première dose du vaccin H5N1/AS03 tandis qu'une femme de race blanche de 25 ans a eu un épisode convulsif 35 jours suivant la deuxième dose du vaccin. Aucun de ces effets indésirables d'intérêt particulier n'a été évalué comme étant lié au traitement selon les chercheurs. Une femme de 48 ans a présenté une névrite dont les premiers signes se sont manifestés immédiatement après l'injection. Les symptômes étaient localisés entièrement au niveau du bras où a été administré le vaccin et correspondaient à une lésion périneurale des suites de l'injection; le problème s'est résorbé spontanément.

Effets indésirables possiblement d'origine immunologique (tirés du résumé intégré des données d'innocuité) : Onze des 9873 vaccinés par Arepanrix^{MC} ou Pandemrix^{MC} H5N1 (0,1 %) ont fait état de maladies possiblement d'origine immunologique. Les diagnostics comprenaient deux cas de psoriasis, quatre cas de pseudopolyarthrite rhizomélisque (observés chez des femmes de 59 à 84 ans, dont trois étaient clairement atteintes de la maladie avant la vaccination), un cas de maladie de Graves, un cas d'uvéïte, un cas de sclérodémie, un cas isolé de paralysie du nerf pathétique (IV) et un cas d'érythème noueux. De l'avis des chercheurs, aucun de ces effets n'a été jugé grave ou lié au vaccin à l'étude.

En terminant, dans le cadre des études contrôlées menées sur les vaccins H5N1 contenant l'adjuvant AS03, 11 effets indésirables possiblement d'origine immunologique et 7 effets indésirables d'intérêt particulier ont été signalés chez 7224 sujets ayant reçu un vaccin H5N1 contenant l'adjuvant AS03 par rapport à un cas chez 2408 sujets ayant reçu le vaccin témoin (Fluarix ou un placebo). Une association entre la survenue de ces rares effets et l'administration du vaccin ne peut être écartée ni établie.

Enfants âgés de 3 à 9 ans

Un essai clinique a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans qui avaient reçu soit une dose complète ou une demi-dose d'un vaccin contenant l'adjuvant AS03 et 3,75 µg d'HA dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Dans le groupe ayant reçu la dose complète du vaccin contenant l'adjuvant AS03 et 3,75 µg d'HA dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), la fréquence des effets indésirables par dose était plus élevée que dans le groupe ayant reçu une demi-dose, à l'exception de la rougeur chez les enfants âgés de 6 à 9 ans. La fréquence d'effets indésirables précis par dose, mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant chaque dose, fait l'objet du tableau qui suit. Les effets (sévères) de grade 3, tous genres confondus, mentionnés sur demande ou spontanément dans les 7 jours suivant chaque dose, sont survenus après 9,3 % des doses de Pandemrix^{MC} H5N1 et 2,8 % des doses du vaccin de référence, Fluarix^{MC}.

Réactogénicité chez les enfants de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans (ayant reçu une dose complète ou une demi-dose du vaccin contenant l'adjuvant AS03 dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 [H5N1] versus Fluarix) – Effets indésirables ayant un lien causal

Effets indésirables	3-5 ans				6-9 ans			
	Demi-dose N = 101	Fluarix N = 35	Dose complète N = 97	Fluarix N = 34	Demi-dose N = 100	Fluarix N = 36	Dose complète N = 98	Fluarix N = 36
Induration	9,9 %	2,9 %	18,6 %	0 %	12,0 %	22,2 %	12,2 %	2,8 %
Douleur	48,5 %	28,6 %	62,9 %	23,5 %	68,0 %	58,3 %	73,5 %	61,1 %
Rougeur	10,9 %	5,7 %	19,6 %	8,8 %	13,0 %	16,7 %	6,1 %	2,8 %
Enflure	11,9 %	2,9 %	24,7 %	5,9 %	14,0 %	19,4 %	20,4 %	8,3 %
Fièvre (> 38 °C)	4,0 %	0 %	11,3 %	0 %	2,0 %	5,6 %	17,3 %	0 %
Fièvre (> 39 °C)	2,0 %	0 %	5,2 %	0 %	0 %	2,8 %	7,1 %	0 %
- fréquence par dose	3,9 %	0 %	10,2 %	0 %	0 %	5,6 %	14,3 %	0 %
- fréquence par sujet								
Somnolence	7,9 %	2,9 %	13,4 %	2,9 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Irritabilité	7,9 %	2,9 %	18,6 %	0 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Perte d'appétit	6,9 %	2,9 %	16,5 %	2,9 %	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Frissons	1,0 %	0 %	12,4 %	2,9 %	4,0 %	5,6 %	14,3 %	11,1 %

n.d. = non disponible

Effets indésirables graves chez les enfants

Dans les bases de données cliniques analysées portant sur un suivi de 180 jours, aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez les enfants de 3 à 9 ans ayant reçu une demi-dose du vaccin dérivé de la souche A/Vietnam/1194/04/AS03. Chez les enfants ayant reçu la dose complète du vaccin, un garçon de 5 ans a été hospitalisé en raison d'une gastro-entérite 19 jours après avoir reçu la deuxième dose du vaccin à l'étude et une fille de 4 ans a subi un traumatisme crânien 54 jours après avoir reçu la deuxième dose du vaccin. Aucun de ces effets n'a été considéré lié à la vaccination par le chercheur et les deux sujets se sont rétablis. Dans le cadre d'un essai clinique mené sur un vaccin H5N1 contenant l'adjuvant AS03 et un rapport différent d'antigène:adjuvant que le vaccin Arepanrix^{MC} H1N1, une fille de 3 ans a reçu un diagnostic d'hépatite chronique active auto-immune environ un an après avoir reçu une dose unique du vaccin. On a constaté par la suite que cette enfant présentait des anomalies significatives des transaminases sériques avant d'être vaccinée. Une fille de 5 ans a reçu un diagnostic d'iridocyclite 8 jours après la deuxième dose complète de Pandemrix^{MC} H5N1. Cet effet a été évalué comme étant possiblement lié au vaccin, mais a également été observé dans le contexte d'un syndrome infectieux apparent d'amygdalite et de gingivo-stomatite.

Pharmacovigilance*Vaccins pandémiques*

Au cours de la surveillance post-commercialisation de vaccins H1N1 contenant l'adjuvant AS03 (y compris Arepanrix^{MC} H1N1 et Pandemrix^{MC} (H1N1), les effets indésirables suivants ont été signalés :

Troubles du système immunitaire

Rares : anaphylaxie, réactions allergiques

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Rares : Œdème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

Vaccins saisonniers trivalents

Au cours de la surveillance post-commercialisation des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière (sans l'adjuvant AS03), les effets indésirables supplémentaires suivants ont également été rapportés :

Troubles du sang et du système lymphatique

Rare : thrombocytopénie transitoire

Troubles du système nerveux

Rares : névralgie, convulsions

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

Troubles vasculaires

Très rare : vascularite avec atteinte rénale transitoire

Surdosage

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

4.0 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins antigrippaux, code J07BB02 selon le système de classification ATC.

Santé Canada examinera régulièrement toute nouvelle information publiée et ce feuillet de renseignements sur le produit sera mis à jour au besoin. À l'heure actuelle, on dispose des données ci-dessous concernant la souche pandémique H1N1.

Les études cliniques sur Arepanrix^{MC} H1N1 fournissent pour le moment :

- des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une dose unique d'Arepanrix^{MC} H1N1 auprès d'adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans et de plus de 60 ans.

Les études cliniques sur Pandemrix (H1N1) fournissent pour le moment :

- des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration de deux doses de Pandemrix^{MC} (H1N1) auprès d'adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans;
- des données très restreintes sur l'innocuité et l'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une dose unique de Pandemrix (H1N1) auprès d'adultes en bonne santé âgés de plus de 60 ans (de 60 à 80 ans);
- des données très restreintes sur l'innocuité et l'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration de deux doses de Pandemrix (H1N1) équivalant à la moitié de la dose pour adulte (soit 0,25 mL) auprès d'enfants en bonne santé âgés de 6 à 35 mois;
- des données très restreintes sur l'innocuité et l'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une dose unique (0,5 mL) de Pandemrix (H1N1) auprès d'enfants en bonne santé âgés de 3 à 17 ans.

Les définitions utilisées pour chaque paramètre d'immunogénicité sont les suivantes :

- le taux de séroprotection est le pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'héماغglutination (IH) $\geq 1 :40$;
- le taux de séroconversion est le pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un titre protecteur $\geq 1 :40$ après la vaccination, soit séropositifs avant la vaccination et dont le titre a été multiplié par 4;

- le facteur de séroconversion est le rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) après et avant la vaccination.

Études sur Arepanrix^{MC} H1N1

Adultes de 18 à 60 ans et > 60 ans

Réponse immunitaire à Arepanrix^{MC} H1N1 contenant 3,75 µg d'HA, observée lors de trois études cliniques menées chez des adultes

Les résultats préliminaires de deux études ayant évalué l'immunogénicité d'Arepanrix^{MC} H1N1 contenant 3,75 µg d'HA dérivée d'une souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1) chez des sujets en bonne santé âgés de 18 à 64 ans, en Europe et au Japon, sont présentés en termes de réponses des anticorps anti-HA après l'administration de la première dose.

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1) 21 jours après l'administration de la dose	
	Étude FLU-D-PAN H1N1-017 Arepanrix ^{MC} H1N1 18-60 ans N = 166	Étude FLU-Q-PAN H1N1-016 Arepanrix ^{MC} H1N1 20-64 ans N = 100
	Taux de séroprotection	97,6 %
Taux de séroconversion	94 %	94 %
Facteur de séroconversion	32,2	26,3

Des résultats additionnels sont tirés d'une troisième étude (Q-Pan H1N1-001) ayant évalué l'immunogénicité après la 1^{re} dose d'Arepanrix^{MC} H1N1 contenant 3,75 µg d'HA dérivée d'une souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1) chez des sujets nord-américains (É.-U. et Canada) en bonne santé âgés de 18 à 60 ans et de 60 ans et plus.

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1)			
	18-60 ans		> 60 ans	
	Vaccin H1N1 sans adjuvant 15 µg N = 81	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03 et 3,75µg d'HA N = 165	Vaccin H1N1 sans adjuvant 15 µg N = 139	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03 et 3,75µg d'HA N = 273
Taux de séroprotection	87,7 %	98,8 %	75,5 %	92,3 %
Taux de séroconversion	70,4 %	92,1 %	54,7 %	76,6 %
Facteur de séroconversion	10,3	31,0	6,0	10,4

Études sur un autre vaccin contenant l'adjuvant AS03 (Pandemrix^{MC} (H1N1))**Adultes de 18 à 60 ans**

Réponse immunitaire à une dose de 3,75 µg d'HA de Pandemrix^{MC} (H1N1) chez des adultes âgés de 18 à 60 ans (D-PAN H1N1-007)

Lors d'une étude clinique (D-Pan H1N1-007) ayant évalué l'immunogénicité d'une dose de 3,75 µg d'HA de Pandemrix^{MC} (H1N1) chez des sujets en bonne santé âgés de 18 à 60 ans, les réponses des anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) après la 1^{re} dose et la 2^e dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1)			
	21 jours après la 1 ^{re} dose		21 jours après la 2 ^e dose (jour 42)	
	Vaccin H1N1 sans adjuvant	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03	Vaccin H1N1 sans adjuvant	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03
	<i>N</i> = 66	<i>N</i> = 60	<i>N</i> = 66	<i>N</i> = 59
Taux de séroprotection	93,9 %	100 %	100 %	100 %
Taux de séroconversion	84,8 %	98,3 %	92,4 %	98,3 %
Facteur de séroconversion	28,7	38,1	31,5	72,9

Adultes de 18 ans ou plus

Réponse immunitaire à une dose de 3,75 µg d'HA de Pandemrix^{MC} (H1N1) chez des adultes âgés de 18 ans ou plus (D-PAN H1N1-008)

Lors d'une étude clinique (D-Pan H1N1-008) ayant évalué l'immunogénicité d'une dose de 3,75 µg d'HA de Pandemrix^{MC} (H1N1) chez des sujets en bonne santé âgés de 18 ans ou plus, les réponses des anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1)	
	21 jours après la dose unique	
	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03 18 à 60 ans <i>N</i> = 120	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03 > 60 ans <i>N</i> = 120
Taux de séroprotection	97,5 %	87,5 %
Taux de séroconversion	95,0 %	79,2 %
Facteur de séroconversion	42,15	13,66

Enfants âgés de 3 à 17 ans

Lors d'une étude (D-PAN H1N1-010) ayant évalué l'immunogénicité d'une dose de 3,75 µg d'HA de Pandemrix^{MC} (H1N1) chez des enfants âgés de 3 à 17 ans, les réponses des anticorps anti-HA après la première dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1) 21 jours après l'administration d'une dose unique		
	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03 3-5 ans N = 50	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03 6-9 ans N = 54	Vaccin H1N1 avec l'adjuvant AS03 10-17 ans N = 97
Taux de séroprotection	100 %	100 %	100 %
Taux de séroconversion	100 %	100 %	96,9 %
Facteur de séroconversion	49,9	55,9	69,0

Enfants âgés de 6 à 35 mois

Dans le cadre d'une autre étude clinique (D-PAN H1N1-009), on a évalué l'immunogénicité de la moitié de la dose pour adulte (soit 0,25 mL) d'une dose de 3,75 µg d'HA de Pandemrix^{MC} (H1N1) par 0,5 mL chez des enfants en bonne santé âgés de 6 à 35 mois (stratifiés par groupes d'âge : de 6 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 24 à 35 mois). Les réponses des anticorps anti-HA notées 21 jours après une première moitié de dose et une deuxième moitié de dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1)						
	6-11 mois			12-23 mois ¹		24-35 mois ¹	
	Après la 1 ^{re} dose	Après la 2 ^e dose	Après la 1 ^{re} dose	Après la 1 ^{re} dose	Après la 2 ^e dose	Après la 1 ^{re} dose	Après la 2 ^e dose
	Nombre total de sujets inscrits		Nombre de sujets séronégatifs avant la vaccination	Nombre total de sujets inscrits		Nombre total de sujets inscrits	
	N = 17	N = 17	N = 14	N = 17	N = 16	N = 16	N = 17
Taux de séroprotection	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Taux de séroconversion	94,1 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Facteur de séroconversion	44,4	221,9	70,67	76,9	378,0	53,8	409,1

¹ Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

La pertinence clinique d'un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40 chez les enfants est inconnue.

L'analyse d'un sous-groupe de 36 sujets âgés de 6 à 35 mois a montré que 80,6 % des sujets présentaient 4 fois plus d'anticorps neutralisants sériques 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).

Données tirées d'études d'infection expérimentale menées sur des furets

Les résultats préliminaires concernant la protection contre la souche analogue à la variante A/California/7/2009 (H1N1) ont été obtenus dans le cadre d'une étude d'infection expérimentale menée sur des furets. Des groupes d'animaux n'ayant jamais eu de réactions immunitaires ont reçu une ou deux doses de vaccins contenant l'adjuvant AS03 et de 1,9 à 15 μ g d'HA de l'antigène (souche A/California/7/09) fabriqué en Allemagne, deux doses d'une préparation sans adjuvant contenant 15 μ g d'HA (souche A/California/7/09) ou une solution saline dans un tampon de phosphate (PBS) servant de témoin. Après la vaccination, les furets ont subi une exposition intratrachéale par une dose élevée d'une souche du virus H1N1 apparentée étroitement à la variante A/The Netherlands/602/09.

Les résultats initiaux indiquent qu'une vaccination unique par des préparations contenant l'adjuvant AS03 assure une meilleure protection que deux injections de l'antigène sans adjuvant ou de la solution PBS témoin, contre une pathologie pulmonaire macroscopique, et a entraîné une réduction importante des titres de virus dans les tissus pulmonaires. La proportion des tissus pulmonaires atteints par la maladie et les poids totaux des poumons ont été inférieurs chez les animaux ayant reçu le vaccin avec adjuvant. Les animaux ayant reçu le vaccin avec adjuvant présentaient les titres d'IH et les titres de réaction de neutralisation les plus élevés comparativement à ceux ayant eu le vaccin sans adjuvant, dont les titres au départ étaient équivalents à ceux des animaux ayant reçu la solution PBS témoin. Les animaux ayant reçu deux doses du vaccin avec adjuvant présentaient des titres d'IH et des titres de neutralisation plus élevés que ceux ayant reçu une dose du vaccin avec adjuvant.

Ces résultats initiaux doivent être interprétés avec circonspection et il faut tenir compte des limites de l'étude d'infection expérimentale chez les furets, incluant le fait que les furets n'ont jamais eu de réactions immunitaires aux virus H1N1 et sont exposés à une dose et à une voie d'exposition aux virus pouvant ne pas être nécessairement représentatives de l'expérience chez l'être humain.

Vaccins ayant fait l'objet d'études pharmacologiques

Pandemrix^{MC} (H1N1) est un vaccin H1N1 contenant l'adjuvant AS03 et 3,75 μ g ou 1,9 μ g d'HA dérivée de la souche A/California/7/2009 (H1N1), fabriqué à Dresde, en Allemagne, faisant appel à un procédé de production différent de celui d'Arepanrix^{MC} H1N1 (A/California/7/2009).

Un autre vaccin H5N1 contenant l'adjuvant AS03 et 3,75 µg d'HA dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1 : antérieurement décrit sous le nom Pandemrix^{MC} H5N1) est également fabriqué à Dresde, en Allemagne, et fait appel à un processus de production semblable à celui du vaccin Pandemrix^{MC} (H1N1).

Arepanrix^{MC} H5N1 est un vaccin contenant l'adjuvant AS03 et 3,75 µg d'HA dérivée de la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) fabriqué au Québec, Canada, faisant appel au même processus de production que celui du vaccin pandémique Arepanrix^{MC} H1N1 (A/California/7/2009).

Pharmacocinétique

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

Données d'innocuité non cliniques

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

Deux études de reproduction menées chez des rats sur le vaccin H5N1 contenant l'adjuvant AS03 ont évalué l'effet du vaccin sur le développement embryo-fœtal, péri et postnatal suivant son administration intramusculaire. Bien qu'aucune conclusion définitive n'a pu être tirée quant au lien possible avec le traitement au moyen du vaccin H5N1 avec ou sans l'adjuvant AS03 et que d'autres observations ont été jugées normales, les constatations suivantes sont dignes de mention. Dans le cadre de la première étude, on a observé une incidence accrue de malformations fœtales avec déformation et épaissement marqués des côtes et inclinaison de l'omoplate sur le plan médian ainsi qu'une incidence accrue de dilatation de l'uretère et de retard de la maturation neurocomportementale. Dans la deuxième étude, on a observé une incidence accrue de perte post-implantatoire ainsi qu'une modification au niveau de la dilatation de l'uretère du fœtus. Ces constatations n'ont pas toutes été observées dans les deux études, leur importance sur le plan toxicologique est donc incertaine.

5.0 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Flacon de suspension (antigène) : thimérosal, chlorure de sodium, hydrogénophosphate de disodium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables. La substance médicamenteuse contient des quantités infimes de protéines d'œufs, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

Flacon d'émulsion (adjuvant) : chlorure de sodium, hydrogénophosphate de disodium, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

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

Durée de conservation

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la boîte.

Une fois reconstitué, le vaccin doit être utilisé dans les 24 heures. Bien qu'il soit recommandé de conserver le produit mélangé à une température entre 2 °C et 8 °C, il peut être conservé à la température ambiante durant cette période, si la situation l'exige. Toutefois, s'il est réfrigéré, il faut laisser le vaccin atteindre la température ambiante avant de l'administrer. On a établi que la stabilité chimique et physique du produit durant l'emploi est de 24 heures à 30 °C.

Précautions particulières de conservation

Conserver à une température entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Conditionnement

Un emballage contient :

- 1 boîte de 50 flacons (en verre de type I) contenant 2,5 mL de suspension (10 doses de 0,25 mL) et munis d'un bouchon (en élastomère de butyl sans latex);
- 2 boîtes de 25 flacons (en verre de type I) contenant 2,5 mL d'émulsion (10 doses de 0,25 mL) et munis d'un bouchon (en élastomère de butyl sans latex).

Le volume après le mélange d'un flacon de suspension (2,5 mL) et d'un flacon d'émulsion (2,5 mL) correspond à 10 doses de vaccin de 0,5 mL chacune (5 mL).

Directives d'utilisation et de manipulation

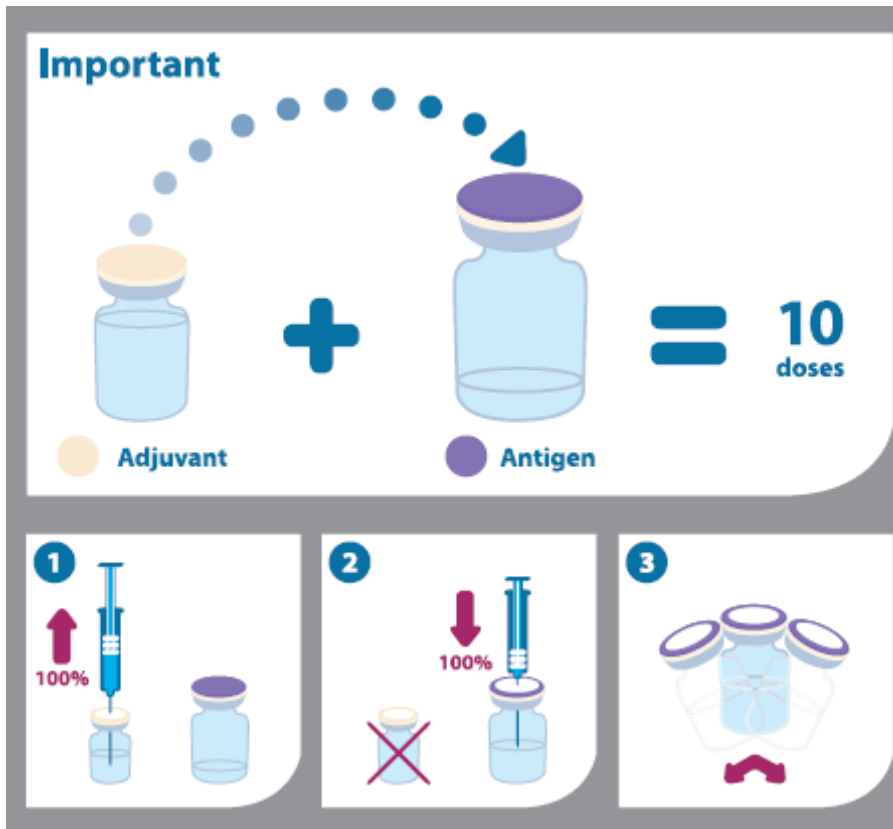
Arepanrix^{MC} H1N1 se présente en 2 flacons : un flacon multidose contenant l'antigène (suspension) et un autre flacon multidose contenant l'adjuvant (émulsion). La suspension (antigène) est translucide à blanchâtre, opalescente, pouvant sédimenter légèrement. L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre à jaunâtre.

Les 2 composants doivent être mélangés avant l'administration. L'émulsion d'adjuvant doit être retirée du flacon en entier, puis ajoutée à la suspension d'antigène et mélangée.

Instructions pour la reconstitution et l'administration du vaccin (voir illustration ci-dessous) :

1. Avant de mélanger les 2 composants, l'émulsion (adjuvant) ainsi que la suspension (antigène) doivent atteindre la température ambiante. Des sédiments blanchâtres peuvent être observés dans le flacon de suspension; ces sédiments font partie de l'aspect physique normal de la suspension. L'émulsion a une apparence blanchâtre à jaunâtre.
2. Chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement pour déceler toute particule étrangère (autre que les sédiments blancs décrits ci-dessus) ou tout aspect physique anormal. Dans un cas comme dans l'autre (incluant la présence de particules de caoutchouc provenant du bouchon), jeter le vaccin.
3. Le vaccin est reconstitué en prélevant le contenu entier du flacon contenant l'émulsion d'adjuvant à l'aide d'une seringue de 5 mL et en l'ajoutant au flacon contenant la suspension d'antigène. Il est recommandé de munir la seringue d'une aiguille de calibre 23. Le flacon contenant l'adjuvant doit être maintenu à l'envers pour faciliter le retrait de tout son contenu.
4. Après avoir ajouté l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois reconstitué, le vaccin se présente sous forme d'une émulsion blanchâtre à jaunâtre. En cas d'aspect différent, jeter le vaccin.
5. Le volume du flacon d'Arepanrix^{MC} H1N1 après le mélange est d'au moins 5 mL. Le vaccin doit être administré selon la posologie recommandée (voir la rubrique 3.0 Posologie et administration).
6. Agiter le flacon avant chaque administration et l'inspecter visuellement pour déceler toute particule étrangère ou tout aspect physique anormal. Dans un cas comme dans l'autre (incluant la présence de particules de caoutchouc provenant du bouchon), jeter le vaccin.
7. Chaque dose de vaccin de 0,5 mL (une pleine dose) ou 0,25 mL (la moitié de la dose) doit être prélevée dans une seringue de 1 mL pour injection. Il est recommandé de munir la seringue d'une aiguille de calibre 23. On doit laisser le vaccin atteindre la température ambiante avant de l'administrer.
8. Après le mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures (voir la rubrique *Durée de conservation* plus haut).

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



RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

AREPANRIX^{MC} H1N1

Vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) contenant l'adjuvant AS03

Ce dépliant fait partie de la notice d'accompagnement du produit et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur AREPANRIX^{MC} H1N1. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Santé Canada a autorisé la vente du vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 en se fondant sur les résultats d'essais cliniques limités menés chez des humains en vertu d'un arrêté d'urgence délivré le 13 octobre 2009. Cette autorisation s'appuie sur l'évaluation par Santé Canada des données publiées sur la qualité, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin. Compte tenu de la menace de pandémie et de son risque pour la santé des humains, Santé Canada juge que le profil risque-bienfait du vaccin Arepanrix^{MC} H1N1 est favorable pour l'immunisation active contre la souche de la grippe H1N1 2009 pandémique.

Dans le cadre de la vente d'Arepanrix^{MC} H1N1, Santé Canada a exigé du promoteur qu'il accepte les engagements en matière de post-commercialisation du vaccin. Le respect de ces engagements, ainsi que les mises à jour apportées à l'information sur la qualité du vaccin, les données non cliniques et cliniques feront l'objet d'une surveillance continue par Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

AREPANRIX^{MC} H1N1 est un vaccin visant à prévenir la grippe causée par le virus H1N1 2009 pandémique.

Les effets de ce vaccin :

Après l'administration du vaccin, le système immunitaire (système de défense naturelle de l'organisme) produit des anticorps contre le virus H1N1. On s'attend à ce que les anticorps protègent les personnes vaccinées contre la maladie causée par la grippe. Aucun des ingrédients contenus dans ce vaccin ne peut causer la grippe. Ce vaccin ne contient aucun virus vivant.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins,

AREPANRIX^{MC} H1N1 pourrait ne pas protéger entièrement toutes les personnes vaccinées.

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

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

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

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

L'ingrédient médicamenteux est :

L'antigène du virus de la grippe H1N1 dérivé de la souche A/California/7/2009, NYMC X-179A (H1N1) et l'adjuvant AS03.

L'adjuvant AS03 présent dans le vaccin AREPANRIX^{MC} H1N1 accentue la réponse immunitaire induite par le vaccin et contient des molécules d'origine naturelle (squalène et vitamine E) en plus d'un émulsifiant (polysorbate 80). Cet adjuvant a été analysé chez environ 45 000 personnes, à l'échelle mondiale. Santé Canada a évalué l'innocuité du vaccin H5N1 contenant cet adjuvant chez environ 10 000 personnes l'ayant reçu au cours de la période pré-pandémique. **Aucune préoccupation particulière liée à l'innocuité n'a été soulevée, de rares effets indésirables ne pouvant être déterminés que par une surveillance post-commercialisation minutieuse au sein d'une vaste population.**

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le thimérosal, un dérivé du mercure, est ajouté comme agent de conservation. Chaque dose contient 2,5 microgrammes de mercure. Les autres ingrédients comprennent : squalène, vitamine E, polysorbate 80 et quantités infimes de protéines d'œufs, de formaldéhyde, de désoxycholate de sodium et de sucrose.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez la Partie I de la notice d'accompagnement du produit (section 5.0).

La présentation :

AREPANRIX^{MC} H1N1 est un vaccin à 2 composants, présenté sous forme d'une suspension translucide à blanchâtre, opalescente, pouvant sédimenter légèrement, qui contient un antigène et une émulsion blanchâtre à jaunâtre renfermant l'adjuvant AS03. AREPANRIX^{MC} H1N1 est une émulsion pour

injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Informez votre médecin ou votre infirmière immédiatement si vous présentez ces réactions peu de temps après avoir reçu le vaccin :

- éruption cutanée
- serrement à la gorge
- essoufflement

AVANT de recevoir AREPANRIX^{MC} H1N1, mentionnez à votre médecin ou votre infirmière si :

- vous souffrez d'une infection grave accompagnée d'une forte fièvre;
- votre système immunitaire est affaibli en raison de la prise de médicaments ou d'une maladie comme le VIH.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée sur l'administration d'AREPANRIX^{MC} H1N1 avec d'autres vaccins.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle

Une injection. Une deuxième dose du vaccin peut être administrée. Celle-ci doit être administrée au moins 3 semaines après la première.

Enfants (> 9 ans) et adultes : 0,5 mL/dose

Enfants 3-9 ans : 0,25 mL/dose

Enfants 6-35 mois : 0,25 mL/dose

L'information sur ce produit sera mise à jour régulièrement. Consultez le site Web de Santé Canada pour prendre connaissance des renseignements les plus à jour sur ce vaccin :

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/legislation/interimorders-arretesurgence/index-fra.php>

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, AREPANRIX^{MC} H1N1 peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires courants et très courants sont généralement légers et ne devraient durer qu'un jour ou deux.

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

- Douleur au point d'injection
- Mal de tête
- Fatigue
- Rougeur ou enflure au point d'injection
- Frissons
- Transpiration
- Douleurs musculaires et articulaires

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

- Réactions au point d'injection telles ecchymose (bleu), démangeaison et chaleur
- Fièvre
- Enflure des ganglions
- Nausées, diarrhée

Peu courants (jusqu'à 1 cas sur 100 doses du vaccin) :

- Étourdissement
- Sensation de malaise général
- Faiblesse inhabituelle
- Vomissements, maux d'estomac, sensation inconfortable dans l'estomac, éructation après avoir mangé (rots)
- Incapacité de dormir
- Picotement ou engourdissement au niveau des mains et des pieds
- Essoufflement
- Douleur à la poitrine
- Démangeaison, éruption cutanée
- Douleur au dos ou au cou, raideur musculaire, spasmes musculaires, douleurs dans les membres, par ex., dans la jambe ou la main

Rares (jusqu'à 1 cas sur 1000 doses du vaccin) :

- Des réactions allergiques, si non traitées, donnant lieu à une chute dangereuse de la tension artérielle peuvent mener à un état de choc. Les médecins sont au courant de cette possibilité et disposent d'un traitement d'urgence si cela se produit.
- Convulsions
- Sévères douleurs pulsatiles ou en coup de poignard dans un ou plusieurs nerfs
- Faible numération plaquettaire pouvant causer un saignement ou une ecchymose

- Enflure sous la peau donnant lieu à des papules généralement autour des yeux et des lèvres mais pouvant aussi se retrouver sur les mains et les pieds.

Très rares (jusqu'à 1 cas sur 10 000 doses du vaccin) :

- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant causer des éruptions cutanées, des douleurs articulaires ou des problèmes rénaux)
- Troubles neurologiques tels une encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), une névrite (inflammation des nerfs) et un type de paralysie mieux connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré

Si un de ces effets secondaires survient, veuillez le mentionner immédiatement à votre médecin ou infirmière. Si un de ces effets s'aggrave ou si vous en présentez un qui n'est pas décrit dans ce dépliant, dites-le à votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Conserver le vaccin dans son emballage d'origine au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C afin de le protéger de la lumière. Ne pas congeler. Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des vaccins. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce vaccin, vous pouvez en faire mention à l'Agence de la santé publique du Canada :

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

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

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

Par courrier :

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

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374.

Ce dépliant a été préparé par GlaxoSmithKline Inc.
© 2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés
MC AREPANRIX H1N1

Dernière révision : 20 avril 2010