

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal zoonotique (H5N8) (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/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-souche analogue (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b)
7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml

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

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine (HA)

Adjuvant MF59C.1 contenant par dose de 0,5 ml :

squalène (9,75 mg), polysorbate 80 (1,175 mg), trioléate de sorbitan (1,175 mg), citrate de sodium (0,66 mg) et acide citrique (0,04 mg).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

Le vaccin se présente sous forme de liquide blanc laiteux.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 est indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par le virus grippal A de sous-type H5 chez les adultes âgés de 18 ans et plus (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées (âgés de 18 ans et plus)

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 doit être administré par voie intramusculaire selon un schéma de deux doses de 0,5 ml chacune.

Un intervalle de trois semaines doit être respecté entre l'administration de la première dose et de la seconde dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles avec le vaccin grippal zoonotique H5N1 chez les personnes âgées de 6 mois à moins de 18 ans sont décrites à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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

Population âgée

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Interchangeabilité

Il n'existe pas de données étayant l'interchangeabilité de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 avec d'autres vaccins H5 monovalents.

Mode d'administration

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 doit être administré en injection intramusculaire. Le site d'injection préférable est le haut du bras, dans le muscle deltoïde.

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Ce vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions anaphylactiques (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) à la substance active, à l'un des excipients 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 (voir rubrique 6.1).

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.

Hypersensibilité et anaphylaxie

L'administration de ce vaccin à des personnes 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 surveiller étroitement la personne pendant 15 minutes et de disposer d'un traitement médical approprié dans l'éventualité rare d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Maladie concurrente

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une maladie fébrile ou infection aiguës. La présence d'une infection mineure et/ou d'une légère fièvre ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, incluant des réactions vasovagales (syncope) peuvent 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.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme lors de toute injection intramusculaire, le vaccin doit être administré avec précaution chez les sujets sous traitement anticoagulant ou chez ceux qui présentent une thrombopénie ou tout trouble de la coagulation (par exemple hémophilie) en raison de la possibilité de saignement ou d'ecchymose chez ces sujets après une administration par voie intramusculaire.

Sujets immunodéprimés

Les réponses humorales chez les sujets immunodéprimés peuvent ne pas être suffisantes pour conférer une protection (voir rubrique 5.1).

Durée de protection

La durée de protection après la primovaccination n'est pas connue.

Limites de l'efficacité du vaccin

Il n'y a pas de corrélat de protection établi contre la grippe causée par le virus grippal A de sous-type H5.

Selon les réponses immunitaires à médiation humorale après deux doses du vaccin grippal zoonotique H5N1, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes vaccinées.

Immunité croisée

Il n'existe pas de données cliniques de réactivité croisée pour Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Le niveau de réponse immunitaire pouvant être induit contre des virus grippaux A (H5) de sous-types ou clades différents de ceux de la souche vaccinale contenue dans Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 n'est pas connu (voir Informations provenant des études non cliniques à la rubrique 5.1).

Excipients

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

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 avec d'autres vaccins. 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

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 pendant la grossesse.

Des données limitées ont été obtenues chez des femmes qui sont devenues enceintes au cours des études cliniques avec le vaccin grippal zoonotique H5N1 ou avec des vaccins pandémiques similaires contre le virus H1N1 avec adjuvant MF59C.1.

Cependant, on estime que durant la pandémie de grippe H1N1 en 2009 plus de 90 000 femmes ont été vaccinées durant la grossesse avec un vaccin pandémique contre le virus H1N1 similaire au vaccin grippal zoonotique H5N1 contenant la même quantité d'adjuvant MF59C.1 que Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8.

Les événements indésirables rapportés spontanément après la commercialisation et une étude interventionnelle ne suggèrent aucun effet délétère direct ou indirect sur la grossesse dû à l'exposition au vaccin H1N1.

En outre, deux grandes études observationnelles conçues pour évaluer la sécurité de l'exposition au vaccin H1N1 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 chez près de 10 000 femmes enceintes vaccinées et leurs enfants, comparé au groupe témoin non vacciné.

Puisque Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 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, en prenant en considération les recommandations officielles.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durant l'allaitement. Les bénéfices potentiels pour la mère et les risques pour l'enfant doivent être pris en considération avant d'administrer Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 durant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant les effets de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 sur la fertilité humaine. Une étude chez le lapin n'indique pas de toxicité du vaccin grippal zoonotique H5N1 sur la reproduction ou sur le développement (voir rubrique 5.3).

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

Certains des effets mentionnés en rubrique 4.8 peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Il n'existe pas de données cliniques avec Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-souche analogue (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b).

La sécurité de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 est déduite des données de sécurité du vaccin grippal zoonotique H5N1 (au moins 7,5 microgrammes [mcg] d'HA, avec adjuvant MF59C.1) contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG-23) (clade 2.2.1) ou la souche A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clade 1).

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N1 a été évalué chez des adultes sains (âgés de 18 à 60 ans) et des sujets âgés sains (âgés de plus de 60 ans) après un schéma de primovaccination aux jours 1 et 22 et une vaccination de rappel.

L'incidence des effets indésirables a été évaluée lors de sept études cliniques chez les sujets sains impliquant plus de 4 300 adultes et personnes âgées, ayant reçu le vaccin grippal zoonotique H5N1 (au moins 7,5 mcg d'HA, avec adjuvant MF59C.1) dont 3 872 sujets âgés de 18 à 60 ans, 365 sujets âgés de 61 à 70 ans et 89 sujets âgés de plus de 70 ans. Le profil de sécurité dans les études cliniques utilisant le vaccin grippal zoonotique H5N1 contenant soit la souche A/turkey/Turkey/1/2005 soit la souche A/Vietnam/1194/2004 est comparable.

Chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (59 %), myalgie (34 %), céphalée (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 (≥ 61 ans), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (35 %), myalgie (24 %), rougeur au site d'injection (17 %), céphalée (16 %), frissons (12 %), fatigue (10 %) et malaise (10 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les taux de réactions indésirables rapportées après l'une des doses de vaccination (c'est-à-dire 1^{re}, 2^e ou rappel) étaient similaires et sont indiqués suivant la convention MedDRA en matière de fréquence et la classe de systèmes d'organes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Rare (≥1/10 000 à <1/1 000)
Affections du système nerveux	Céphalée		
Affections gastro-intestinales		Nausée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sécrétion de sueur	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, rougeur au site d'injection, fatigue, malaise, frissons	Ecchymose au site d'injection, fièvre	Anaphylaxie

La plupart de ces réactions fréquentes disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s).

Études cliniques dans des populations particulières

Les réactions indésirables dans des populations particulières ont été évaluées dans deux études cliniques, V87_25 et V87_26, incluant des adultes (18-60 ans) et des personnes âgées (≥ 61 ans) qui souffraient d'affections sous-jacentes (N = 294) ou étaient immunodéprimés (N = 295).

Dans les études V87_25 et V87_26, la sécurité du vaccin grippal zoonotique H5N1 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 le vaccin grippal zoonotique H5N1, 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 après commercialisation

Aucune donnée de surveillance après commercialisation n'est disponible pour Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8. Les événements indésirables suivants ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation d'un vaccin pandémique H1N1 similaire à Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 contenant la même quantité d'adjuvant MF59C.1 et autorisé pour l'utilisation chez l'enfant âgé de 6 mois et plus, chez l'adulte et chez la personne âgée :

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

Céphalée, sensation vertigineuse, somnolence, syncope. Affections neurologiques comme névralgie, paresthésie, convulsions et névrite

Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie

Affections respiratoires

Toux

Affections gastro-intestinales

Affections gastro-intestinales telles que nausée, vomissement, douleurs abdominales et diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire ou rash non précisé, 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

Thrombopénie (dans certains cas réversibles, la numération plaquettaire est inférieure à 5 000/mm³)

Affections du système nerveux

Affections neurologiques comme encéphalomyélite et syndrome de Guillain Barré

Affections vasculaires

Vasculite pouvant être accompagnée d'une atteinte 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).

Population pédiatrique

L'incidence des réactions indésirables associées au vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) a été évaluée au cours d'une étude clinique (V87P6) chez les enfants (âgés de 6 mois à 17 ans). Indépendamment de l'âge, la réactogénicité a été plus élevée après la première dose qu'après la deuxième vaccination. La réactogénicité après la troisième dose, administrée 12 mois après la première dose a été plus élevée qu'après la première et la deuxième dose. Les pourcentages de sujets qui ont rapporté des réactions locales étaient plus élevés dans les groupes d'âge plus élevés, dus au plus grand nombre de douleurs rapportées. Chez les jeunes enfants, érythème et sensibilité ont été les réactions locales sollicitées les plus fréquemment rapportées ; irritabilité et pleurs inhabituels ont été les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées. Chez les enfants et les adolescents, la douleur a été la réaction locale sollicitée la plus fréquemment rapportée et la fatigue et les céphalées ont été les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées. Tous âges confondus, un faible pourcentage de sujets ont rapporté de la fièvre.

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 : Vaccins, vaccin grippal, code ATC J07BB02.

Mécanisme d'action

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 confère une immunisation active contre la souche du virus grippal contenue dans le vaccin. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 induit une réponse humorale contre les hémagglutinines des virus grippaux A de sous-type H5. Les anticorps neutralisent les virus grippaux. Il n'a pas été établi de corrélation entre des niveaux spécifiques des titres d'anticorps mesurés par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) après la vaccination avec le vaccin grippal inactivé et la protection contre la grippe, mais les titres d'anticorps IH ont été utilisés comme mesure de l'efficacité du vaccin. Les anticorps contre un type ou sous-type du virus grippal confèrent une protection limitée, ou ne protègent pas, contre un autre type ou sous-type. En outre, les anticorps dirigés contre un variant antigénique du virus grippal pourraient ne pas protéger contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type. Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 contient l'adjuvant MF59C.1 (MF59), qui est destiné à augmenter et élargir la réponse immunitaire spécifique aux antigènes et à prolonger la durée de la réponse immunitaire.

Efficacité clinique

Il n'existe pas de données cliniques avec Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-souche analogue (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b). Une synthèse des résultats des études cliniques conduites avec le vaccin grippal zoonotique H5N1 contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG-23) (clade 2.2.1) ou la souche A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) (clade 1) est présentée.

Réponse immunitaire au vaccin grippal zoonotique H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Adultes (18-60 ans)

Une étude clinique de phase II (V87P1) a été conduite avec le vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) chez 312 adultes sains. Deux doses du vaccin grippal zoonotique H5N1 ont été administrées à trois semaines d'intervalle à 156 adultes sains. L'immunogénicité a été évaluée chez 149 sujets. Dans une étude clinique de phase III (V87P13), 2 693 adultes ont été inclus et 2 566 ont reçu deux doses du vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez un sous-groupe de sujets (N=197). Dans une troisième étude clinique (V87P11), 194 adultes ont été inclus et ont reçu deux doses du vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez 182 sujets.

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion pour les anticorps anti-HA contre les souches A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) chez les adultes, mesurés par SRH, sont présentés ci-dessous (tableau 2).

Tableau 2. Réponses immunitaires contre les souches A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=149	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=197	Étude V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 jours après la 2 ^e dose N=182
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)

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

* Séroprotection : surface SRH ≥ 25 mm²

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH ≥ 25 mm² pour les sujets séronégatifs en situation initiale (jour 1 surface SRH ≤ 4 mm²) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs en situation initiale (jour 1 surface SRH > 4 mm²)

*** 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, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion pour les anticorps anti-HA contre les souches A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) chez les sujets âgés de 61 ans et plus (le nombre de sujets âgés de plus de 70 ans était limité ; N = 123) mesurés par SRH, évalués lors de trois études cliniques sont présentés ci-dessous (tableau 3).

Tableau 3. Réponses immunitaires 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^a, mesurées par SRH

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

^a Âge compris entre 62 et 88 ans ; ^b âge compris entre 61 et 68 ans ; ^c âge compris entre 61 et 89 ans

* Séroprotection : surface SRH ≥ 25 mm²

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

Les résultats de MN contre la souche homologue A/Vietnam/1194/2004 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.

Sur la base des données obtenues lors des études V87P1, V87P11 et V87_13, 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 le vaccin grippal zoonotique H5N1 dans le cadre de l'étude V87P1 ont été séroprotégés à six mois.

Une troisième dose (rappel) du vaccin grippal zoonotique H5N1 a été administrée à partir de 6 mois après la primovaccination. Les résultats présentés sont mesurés par SRH.

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) mesurés par SRH sont présentés ci-dessous (tableau 4).

Tableau 4. Réponses immunitaires contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), mesurées par SRH

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

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

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

*** MGT en SRH

Mémoire immunitaire à long terme après le rappel

Une vaccination unique avec le vaccin grippal zoonotique H5N1 (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 H5 substitutif différent, ayant la même formulation que le vaccin grippal zoonotique H5N1, mais utilisant la souche H5N3.

Dans une étude 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 du vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/Vietnam/1194/2004). Les résultats mesurés par SRH après la première dose, qui miment la primovaccination prépandémique 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).

Autres schémas vaccinaux

Lors d'une étude 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 du vaccin grippal zoonotique H5N1 (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 une 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 du vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/turkey/Turkey/1/2005) chez les adultes (18 à 60 ans) et les personnes âgées (≥ 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 (≥ 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 du vaccin grippal zoonotique H5N1 a été démontrée par des dosages IH, SRH et MN après la première et la deuxième doses.

La moyenne géométrique de la surface, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion pour les anticorps anti-HA contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) mesurés par SRH 21 jours après la deuxième dose sont présentés ci-dessous (tableau 5).

Tableau 5. Réponses immunitaires contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) mesurées par SRH 21 jours après la 2^e dose

Étude V87_25				
	Adultes (20 à 60 ans)^a	Adultes (19 à 60 ans)^a	Pers. âgées (61 à 84 ans)^a	Pers. âgées (61 à 79 ans)^a
Anticorps anti-HA (SRH)	Affections N=140	Sains N=57	Affections N=143	Sains N=57
Moyenne géométrique de la surface (IC à 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 à 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 à 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 à 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)^a	Adultes (18 à 59 ans)^a	Pers. âgées (61 à 84 ans)^a	Pers. âgées (61 à 91 ans)^a
Anticorps anti-HA (SRH)	Immuno- déprimés N=143	Sains N=57	Immuno- déprimés N=139	Sains N=62
Moyenne géométrique de la surface (IC à 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 à 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 à 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 à 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)

^a Tranche d'âge réelle de la population incluse

* Mesuré par dosage SRH : séroprotection : surface SRH ≥ 25 mm², séroconversion : surface SRH ≥ 25 mm² pour les sujets avec une surface SRH avant vaccination ≤ 4 mm² ou une augmentation d'au moins 50 % de la surface SRH pour les sujets avec une surface > 4 mm².

** Rapport des moyennes géométriques en 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 (≥ 61 ans) immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes suggèrent que le vaccin grippal zoonotique H5N1 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).

Données disponibles dans la population pédiatrique

Une étude clinique (V87P6) a été conduite avec le vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses du vaccin grippal zoonotique H5N1 ont été administrées à trois semaines d'intervalle et une troisième dose 12 mois

après la première. Trois semaines après la deuxième vaccination (jour 43), dans tous les groupes d'âge (c'est-à-dire 6-35 mois, 3-8 ans et 9-17 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 6 ci-dessous. Dans cette étude, aucun effet indésirable grave relatif au vaccin n'a été observé.

Tableau 6. Réponses immunitaires contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) mesurées par SRH et IH 21 jours après la 2^e dose chez des enfants et adolescents âgés de 6 mois à moins de 18 ans

		Jeunes enfants (6-<36 mois)	Enfants (3-<9 ans)	Adolescents (9-<18 ans)
		N=134	N=91	N=89
IH	% SP (IC à 95 %) Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Rapport des MGT Jour 43/Jour 1 (IC à 95%)	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
	% SC (IC à 95 %) Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
SRH		N=133	N=91	N=90
	% SP (IC à 95 %) Jour 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Rapport des MGT Jour 43/Jour 1 (IC à 95 %) Jour 43 à Jour 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)
	% SC (IC à 95 %) Jour 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)

SP = séroprotection

SC = séroconversion

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 des MGT allant de 29 (IC 95 % : 25-35), à 50 (IC 95 % : 44-58).

Informations provenant des études non cliniques

Immunogénicité

L'immunogénicité de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 a été évaluée dans le modèle de furet (étude LC-07). L'immunogénicité d'une dose unique (12,5 microgrammes d'HA) ou de deux doses administrées à trois semaines d'intervalle a été évaluée à l'aide d'un test IH standard. Les protéines hémagglutinine et neuraminidase homologues à celles contenues dans Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 exprimées par le pseudovirus de la souche :

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8) clade 2.3.4.4b

et les protéines hétérologues exprimées par les pseudovirus des souches :

A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) clade 2.2.1

A/Hubei/1/2010 (H5N1) clade 2.3.2.1a

A/duck/Bangladesh/19097/2013 (H5N1) clade 2.3.2.1a

A/duck/Bangladesh/17D1012/2018 (H5N1) clade 2.3.2.1a

A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) clade 2.3.4.4b

A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1) clade 2.3.4.4b

A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) clade 2.3.4.4b

M2 IDCDC-RG78 UC (H5N1) clade 2.3.4.4b

A/duck/Vietnam/NCVD-1584/2012 (H5N1) clade 2.3.2.1c

A/Guangdong/18SF020/2018 (H5N6) clade 2.3.4.4h

ont été utilisées comme antigènes.

Deux doses du vaccin administrées à trois semaines d'intervalle ont induit une réponse humorale significative contre la souche homologue et contre les deux souches hétérologues A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) et A/Ezo red Fox/Hokkaido/1/2022 (H5N1) du même clade 2.3.4.4b que la souche vaccinale. Pour toutes les souches, une légère diminution du rapport des MGT a été observée lors des mesures effectuées sept semaines après l'administration de la seconde dose. La vaccination avec une dose unique a induit des titres d'anticorps IH plus faibles, mais toujours significatifs.

Il n'a pas été détecté d'immunité croisée (rapport des MGT <1:10) pour la souche du pseudovirus hétérologue A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021 (H5N1) bien qu'elle soit dans le même clade 2.3.4.4b que la souche vaccinale.

Il n'a pas été observé d'immunité croisée contre les souches de pseudovirus H5 n'appartenant pas au clade 2.3.4.4b.

Efficacité

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). Le vaccin grippal zoonotique H5N1 (A/Vietnam/1194/2004 clade 1) et le vaccin grippal zoonotique 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 du vaccin grippal zoonotique H5N1 et 94 % des animaux ayant reçu une dose unique du vaccin grippal zoonotique H5N1 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, le vaccin grippal zoonotique H5N1 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, le vaccin grippal zoonotique H5N1 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

Il n'existe pas de données de sécurité préclinique pour le vaccin grippal zoonotique Sequirus H5N8.

Les données non cliniques obtenues avec le vaccin grippal zoonotique H5N1 et les vaccins grippaux saisonniers contenant l'adjuvant MF59C.1 issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle et des fonctions de reproduction et de développement (jusqu'à la fin de la période de lactation), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de potassium (E508)
Phosphate monopotassique (E340)
Phosphate disodique dihydraté (E339)
Chlorure de magnésium hexahydraté (E511)
Chlorure de calcium dihydraté (E509)
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

1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

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.

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. Chaque seringue préremplie contient une dose de 0,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin est prêt à l'emploi. Agiter doucement avant l'emploi.

Après agitation, l'apparence normale de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus H5N8 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/1/23/1761/001

EU/1/23/1761/002

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

Date de première autorisation : 9 octobre 2023

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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE 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 DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active 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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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 des données de sécurité cumulées réglementaires et la protection de la population à vacciner.

Par conséquent, dès qu'une pandémie sera déclarée et que le vaccin zoonotique sera 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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 réduction 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

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal zoonotique (H5N8) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-souche analogue (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b) 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 (E508)
Phosphate monopotassique (E340)
Phosphate disodique dihydraté (E339)
Chlorure de magnésium hexahydraté (E511)
Chlorure de calcium dihydraté (E509)
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.

Lire la notice avant utilisation.

Agiter doucement avant emploi.

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans la boîte 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/EU/1/23/1761/001 1 seringue préremplie
EU/EU/1/23/1761/002 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

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
Suspension injectable (pas de short term en français)
Vaccin grippal zoonotique (H5N8)
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus suspension injectable en seringue préremplie Vaccin grippal zoonotique (H5N8) (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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
3. Comment est administré Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus et dans quel cas est-il utilisé ?

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus est un vaccin utilisé chez les adultes à partir de 18 ans et destiné à être administré dans un contexte de propagation de virus grippaux zoonotiques (venant des oiseaux), afin de prévenir la grippe causée par les virus grippaux A de sous-type H5.

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.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ?

Vous ne devez jamais recevoir Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus :

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus (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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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 ou votre infirmier/ère vous informera si vous pouvez être vacciné avec Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ;
- si vous présentez des troubles de la coagulation ou une tendance aux 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.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

Enfants

Enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans

L'expérience chez les enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans est limitée. La vaccination n'est pas recommandée actuellement dans cette tranche d'âge.

Enfants âgés de moins de 6 mois

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

Autres médicaments et Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

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.

Si l'administration de Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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 de l'administration de ce 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.

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus contient du sodium et du potassium

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

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

3. Comment est administré Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus ?

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

Le vaccin sera injecté dans le muscle de la partie supérieure du bras (muscle deltoïde). Le vaccin ne doit jamais être administré dans une veine.

Adultes à partir de 18 ans :

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.

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, Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques peuvent survenir après la vaccination, et elles peuvent être sévères. Les médecins connaissent ce risque et disposent de traitements d'urgence à utiliser dans ce cas. Appelez immédiatement un service d'urgence médicale si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants de réaction allergique sévère : difficultés pour respirer, gonflement, étourdissements, battements de cœur rapides, sueurs et perte de connaissance.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont survenus avec un vaccin similaire à Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus contre un virus similaire (H5N1) lors des études cliniques conduites chez des adultes, y compris des personnes âgées, et chez des enfants. Ces effets indésirables peuvent survenir avec Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

Effets indésirables survenus dans les études cliniques conduites chez des adultes âgés de 18 ans et plus, y compris des personnes âgées :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Douleur au site d'injection
- Induration de la peau au site d'injection
- Rougeur au site d'injection
- Gonflement au site d'injection
- Douleurs musculaires
- Maux de tête
- Fatigue
- Malaise
- Frissons

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Ecchymoses au site d'injection

- Articulations douloureuses
- Fièvre
- Nausées
- Sueur

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Anaphylaxie (réactions allergiques sévères)

Ces effets indésirables disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s). 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 (immunodéprimés) tels que des patients atteints du VIH.

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

Effets indésirables observés chez les enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans) lors d'études cliniques

Les effets indésirables généraux rapportés très fréquemment chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois ont été une rougeur au site d'injection, une douleur musculaire, l'irritabilité et des pleurs inhabituels. Les réactions très fréquentes rapportées dans le groupe d'âges de 36 mois à 17 ans étaient douleurs, céphalées et fatigue.

Autres effets indésirables observés après l'utilisation de routine

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec un autre vaccin contre un virus similaire (H1N1). Ces effets indésirables peuvent survenir avec Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Réactions cutanées généralisées incluant
 - Démangeaisons
 - Urticaire
 - 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
 - Nausées
 - Vomissements
 - Douleurs abdominales
 - Diarrhées
- Maux de tête, vertiges, somnolence, évanouissements
- Troubles neurologiques comme
 - Fortes douleurs lancinantes ou vibrantes le long d'un ou plusieurs nerfs
 - Picotements
 - Crise d'épilepsie
 - Névrite (inflammation des nerfs)
- 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 données chez les enfants et les adolescents suggèrent une légère diminution des effets secondaires après une deuxième dose de vaccin, sans augmentation des taux de fièvre.

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. Ces effets indésirables peuvent survenir avec Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus.

- Taux faible de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des ecchymoses
- Vasculite (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 effectuée 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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

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

N'utilisez pas Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

Conserver la seringue préremplie 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 Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus

- Substance active
Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)* de la souche :

A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-souche analogue (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b)
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 par dose de 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. Voir Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus contient du sodium et du potassium à la rubrique 2.

Comment se présente Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus et contenu de l'emballage extérieur

Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus 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.

Boîtes contenant 1 ou 10 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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