

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Adjupanrix, suspension et émulsion pour émulsion injectable
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14) 3,75 microgrammes**

* cultivé sur oeufs

** hémagglutinine (HA)

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

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

Les flacons de suspension et d'émulsion une fois mélangés se présentent sous forme d'un flacon multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipient à effet notoire

Le vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide laiteux homogène blanchâtre à jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée.

Adjupanrix doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes à partir de 18 ans

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

Une seconde dose de 0,5 ml doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines et jusqu'à douze mois après la première dose, pour une efficacité maximale.

Sur la base de données très limitées, les adultes de plus de 80 ans peuvent avoir besoin d'une double dose d'Adjupanrix pour parvenir à une réponse immunitaire ; celle-ci est administrée à une date déterminée et doit être renouvelée après un intervalle d'au moins trois semaines (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 6 mois à moins de 36 mois :

Une dose de 0,125 ml (équivalent à un quart de dose adulte par injection) à une date déterminée.

Une seconde dose de 0,125 ml au moins trois semaines après la première dose pour une efficacité maximale.

Enfants et adolescents âgés de 36 mois à moins de 18 ans :

Une dose de 0,25 ml (équivalent à une demi-dose adulte par injection) à une date déterminée.

Une seconde dose de 0,25 ml au moins trois semaines après la première dose pour une efficacité maximale.

Enfants âgés de moins de 6 mois

La sécurité et l'efficacité d'Adjupanrix chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire.

Si une double dose est administrée, les injections doivent se faire dans les membres opposés, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique (ayant entraîné une menace du pronostic vital), à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'œuf, les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde, le sulfate de gentamicine et le désoxycholate de sodium). Cependant, en cas de pandémie, il peut être justifié d'administrer ce vaccin, à condition que l'équipement médical de réanimation soit disponible immédiatement en cas de besoin. Voir rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Traçabilité

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

Hypersensibilité

L'administration du vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1, au thiomersal et aux résidus à l'état de traces (œuf, protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine et désoxycholate de sodium) doit faire l'objet de précautions.

Maladie concomitante

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

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

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

Protection

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

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

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

Syncope

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

Narcolepsie

Les études épidémiologiques concernant un autre vaccin avec adjuvant AS03 (Pandemrix H1N1, fabriqué dans le même établissement qu'Adjupanrix), dans plusieurs pays européens ont montré une augmentation du risque de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez les sujets vaccinés comparés à ceux non vaccinés. Chez les enfants/adolescents (jusqu'à 20 ans) ces études ont montré 1,4 à 8 cas supplémentaires pour 100 000 sujets vaccinés. Les données épidémiologiques disponibles chez les sujets de plus de 20 ans ont montré environ 1 cas supplémentaire pour 100 000 sujets vaccinés. Ces données suggèrent que l'augmentation du risque tend à diminuer avec l'âge au moment de la vaccination. La narcolepsie n'a pas été observée dans les essais cliniques avec Adjupanrix, cependant les essais cliniques n'ont pas la puissance nécessaire pour détecter des effets indésirables très rares avec des taux d'incidence aussi faibles que la narcolepsie ($\approx 1,1/100\ 000$ personnes-années).

Population pédiatrique

Les données cliniques chez les enfants de moins de 6 ans ayant reçu deux doses d'un vaccin contre la grippe (H5N1) pandémique potentielle indiquent une augmentation de la fréquence de la fièvre (axillaire $\geq 38^\circ\text{C}$) après l'administration de la seconde dose. Par conséquent, la surveillance de la température et des mesures pour abaisser la fièvre (comme un traitement par antipyrétique si cela semble cliniquement nécessaire) sont recommandées après la vaccination chez les jeunes enfants (par exemple jusqu'à environ 6 ans).

Teneur en sodium et en potassium

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

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'existe pas de données sur la co-administration d'Adjupanrix avec d'autres vaccins. Si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

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

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et en particulier le HTLV-1 peuvent être observées. Infirmées par la méthode du Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation d'Adjupanrix durant la grossesse.

Un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v a été administré à des femmes à tous les trimestres de grossesse. Les informations sur les issues de grossesse à partir d'un nombre estimé de plus de 200 000 femmes vaccinées durant leur grossesse sont actuellement limitées. Aucune augmentation du risque d'issues défavorables de la grossesse n'a été mise en évidence sur plus de 100 grossesses suivies dans une étude clinique prospective.

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

Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité foetale ou néonatale.

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

Allaitement

Adjupanrix peut être administré pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des études cliniques ont évalué l'incidence des effets indésirables cités ci-dessous chez approximativement 5 000 sujets de 18 ans et plus ayant reçu des formulations du vaccin H5N1 contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) avec au moins 3,75 microgrammes d'hémagglutinine et l'adjuvant AS03.

Deux études cliniques ont évalué l'incidence des effets indésirables chez environ 824 enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans qui ont reçu une demi-dose adulte, 0,25 mL, contenant la souche A/Indonesie/2005 (H5N1) avec au moins 1,9 microgramme HA/AS03.

Trois études cliniques ont évalué l'incidence des effets indésirables chez environ 437 enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois qui ont reçu soit une demi-dose adulte (n = 400), 0,25 mL, soit un quart de la dose adulte, 0,125 mL (n = 37).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Les fréquences sont listées comme :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec le vaccin contre une grippe pandémique potentielle sont listés ci-dessous (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les vaccins contre une grippe pandémique potentielle).

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

Adultes

Les effets indésirables suivants ont été signalés par dose :

Système organe classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Lymphadénopathie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses, somnolence, paresthésie
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Symptômes gastrointestinaux (tels que nausées, diarrhées, vomissements, douleur abdominale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Ecchymose au site d'injection, augmentation de la sudation
	Peu fréquent	Prurit, Rash
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur, rougeur, gonflement et induration au site d'injection, fatigue, fièvre
	Fréquent	Chaleur au site d'injection et prurit au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, frissons
	Peu fréquent	Malaise

Population pédiatrique

Les effets indésirables suivants ont été signalés par dose :

Enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois

Les données pour ce groupe d'âge proviennent d'un regroupement des données de sécurité de 3 études (D-PAN-H5N1-013, Q PAN-H5N1-021 et Q-PAN-H5N1-023).

De 6 à moins de 36 (mois)

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité/agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinaux	Très fréquent	Symptômes gastrointestinaux (tels que nausées, diarrhées, vomissements et douleur abdominale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash / Éruption maculaire
	Fréquent	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent ¹	Fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Très fréquent	Douleur au site d'injection
	Fréquent	Erythème au site d'injection
	Fréquent	Gonflement au site d'injection
	Peu fréquent	Induration au site d'injection
	Peu fréquent	Croûte au site d'injection
	Peu fréquent	Gonflement du visage
	Peu fréquent	Hématome au site d'injection
	Peu fréquent	Eczéma au site d'injection
	Peu fréquent	Nodule au site de vaccination

¹une fréquence plus élevée de fièvre est survenue après la dose 2 par rapport à la dose 1 dans chaque groupe d'âge.

Enfants âgés de 36 mois à moins de 18 ans

Les données pour ce groupe d'âge proviennent d'un regroupement des données de sécurité de 2 études (D-PAN-H5N1-032 et Q PAN-H5N1-021).

Système Organe Classe	Fréquence		Effets indésirables
	De 3 à moins de 6 (ans)	De 6 à moins de 18 (ans)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Peu fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Peu fréquent	Irritabilité/agitation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Peu fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Très fréquent	Céphalées
	NR	Peu fréquent	Hypoesthésie
	NR	Peu fréquent	Sensations vertigineuses
	NR	Peu fréquent	Syncope
	NR	Peu fréquent	Tremblements
Affections gastro-intestinaux	Fréquent		Symptômes gastrointestinaux (tels que nausées, diarrhées, vomissements et douleur abdominale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent		Rash
	NR	Fréquent	Hyperhydrose
	NR	Peu fréquent	Ulcère cutané
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Très fréquent	Myalgie
	NR	Peu fréquent	Raideur musculo-squelettique
	NR	Très fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent		Douleur au site d'injection
	Fréquent ¹		Fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
	Fréquent		Erythème au site d'injection
	Fréquent		Gonflement au site d'injection
	Peu fréquent	Très fréquent	Fatigue

	Peu fréquent	Fréquent	Frissons
	Peu fréquent	NR	Hématome au site d'injection
	Peu fréquent		Prurit au site d'injection
	NR	Peu fréquent	Douleur axillaire

¹une fréquence plus élevée de fièvre est survenue après la dose 2 par rapport à la dose 1 dans chaque groupe d'âge.

NR= Non rapporté

Des résultats de réactogénicité similaires ont été obtenus dans une étude clinique (D-PAN-H5N1-009) menée chez des enfants âgés de 3 ans à 5 ans, et de 6 ans à 9 ans ; parmi eux, 102 participants ont reçu 2 doses de 0,25 ml d'Adjupanrix ; dans cette étude, la fièvre était fréquente, sans que l'incidence n'augmente après la deuxième dose primaire. En outre, les réactions indésirables suivantes ont également été observées : ecchymose au site d'injection, augmentation des frissons et de la sudation. Ces trois réactions étaient fréquentes.

- Au cours de la surveillance après commercialisation

Aucune donnée sur la surveillance après commercialisation n'est disponible après administration d'Adjupanrix.

Vaccins avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)

Les événements indésirables ci-dessous ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de vaccins avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/California/7/2009 (H1N1) :

Affections du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques

Affections du système nerveux

Convulsions fébriles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Oedème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

Vaccins grippaux trivalents saisonniers

De plus, au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins grippaux trivalents saisonniers, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Rare :

Névralgie, thrombocytopénie transitoire.

Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

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

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

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 rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Effets pharmacodynamiques

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec les vaccins contre une grippe pandémique potentielle.

Les vaccins contre une grippe pandémique potentielle contiennent des antigènes grippaux différents de ceux circulant via les virus grippaux saisonniers. Ces antigènes peuvent être considérés comme de « nouveaux » antigènes et simulent une situation où la population cible à vacciner est naïve au plan immunologique. Les données obtenues avec le vaccin contre une grippe pandémique potentielle permettront de définir la stratégie de vaccination qui sera probablement recommandée avec le vaccin pandémique : l'immunogénicité clinique, les données de tolérance et de réactogénicité obtenues avec les vaccins contre une grippe pandémique potentielle sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

Adultes

Adultes de 18 à 60 ans

Dans les études cliniques chez les sujets de 18 à 60 ans évaluant l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 les réponses en anticorps (anti-hémagglutinine HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004				
	Schéma vaccinal J0 et J21 (D-Pan-H5N1-002)		Schéma vaccinal 0 et 6 mois (D-Pan-H5N1-012)		
	21 jours après la 1 ^{ère} dose N=925	21 jours après la 2 ^{ème} dose N=924	21 jours après la 1 ^{ère} dose N=55	7 jours après la 2 ^{ème} dose N=47	21 jours après la 2 ^{ème} dose N=48
Taux de séroprotection ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Taux de séroconversion ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Facteur de séroconversion ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

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

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

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

Après deux doses administrées à 21 jours ou 6 mois d'intervalle, les titres en anticorps neutralisants ont été multipliés par 4 chez 96,0 % des sujets, et 98-100 % des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1:80.

La persistance de la réponse immunitaire a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-002. Les taux de séroprotection, 6, 12, 24 et 36 mois après la première dose, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004
-------------------	--

	6 mois après la 1 ^{ère} dose N=256	12 mois après la 1 ^{ère} dose N=559	24 mois après la 1 ^{ère} dose N=411	36 mois après la 1 ^{ère} dose N=387
Taux de séroprotection ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

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

Dans une étude clinique (Q-Pan-H5N1-001) évaluant deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005, administrées aux jours J0 et J21, à 140 sujets âgés de 18 à 60 ans, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005		
	J21 N=140	J42 N=140	J180 N=138
Taux de séroprotection ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Taux de séroconversion ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Facteur de séroconversion ³	4,7	95,3	5,2

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

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

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

Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4, ont été observés chez 79,2 % des sujets 21 jours après la première dose, chez 95,8 % des sujets 21 jours après la deuxième dose et chez 87,5 % des sujets 6 mois après la deuxième dose.

Dans une seconde étude, 49 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu deux doses à J0 et J21 de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005. A J42, le taux de séroconversion en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) était de 98 %, tous les sujets étaient séroprotégés et le facteur de séroconversion était de 88,6. De plus, tous les sujets avaient des titres en anticorps neutralisants d'au moins 1:80.

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine contre la souche A/Indonesia/5/2005 induites par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005		
	Schéma vaccinal J0 et J21 (D-Pan-H5N1-002)	Schéma vaccinal 0 et 6 mois (D-Pan-H5N1-012)	
	21 jours après la 2 ^{nde} dose N=924	7 jours après la 2 ^{nde} dose N=47	21 jours après la 2 ^{nde} dose N=48
Taux de séroprotection* ¹	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Taux de séroconversion ²	50,2 %	74,5 %	83,3 %
Facteur de séroconversion ³	4,9	12,9	18,5

* anti-HA \geq 1:40

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

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

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

Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4 contre la souche A/Indonesia/5/2005 ont été obtenus chez plus de 90 % des sujets après administration de deux doses quel que soit le schéma vaccinal. Après deux doses administrées à 6 mois d'intervalle tous les sujets avaient un titre en anticorps neutralisant d'au moins 1:80.

La persistance des anticorps anti-HA contre la souche A/Indonesia/5/2005 a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-002. Les taux de séroprotection étaient de : 2,2 %, 4,7 %, 2,4 % et 7,8 % à 6, 12, 24 et 36 mois respectivement.

Une autre étude (D-Pan-H5N1-007) chez 50 sujets âgés de 18 à 60 ans a montré que les taux de séroprotection des anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA), 21 jours après une seconde dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 étaient de 20 % contre la souche A/Indonesia/5/2005, de 35 % contre A/Anhui/01/2005 et de 60 % contre A/Turkey/Turkey/1/2005.

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

Après administration à 140 sujets âgés de 18 à 60 ans, de deux doses (à J0 et J21), de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) contre la souche A/Vietnam/1194/2004 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004	
	J21 N=140	J42 N=140
Taux de séroprotection ¹	15 %	59,3 %
Taux de séroconversion ²	12,1 %	56,4 %
Facteur de séroconversion ³	1,7	6,1

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

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

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

A J180, le taux de séroprotection était de 13 %.

Des titres en anticorps neutralisants contre A/Vietnam multipliés par 4, ont été observés chez 49 % des sujets 21 jours après la première dose, chez 67,3 % des sujets 21 jours après la deuxième dose et chez 44,9 % des sujets 6 mois après la deuxième dose.

Autres schémas vaccinaux

Une augmentation de l'intervalle entre deux doses a été évaluée dans l'étude D-H5N1-012 incluant des sujets de 18 à 60 ans ayant reçu deux doses d'Adjupanrix à 6 ou 12 mois d'intervalle. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale contre A/Vietnam/1194/2004 étaient respectivement de 89,6 % et 95,7 % chez les sujets ayant reçu les deux doses à 6 mois d'intervalle. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale étaient respectivement de 92,0 % et 100 % chez les sujets ayant reçu les deux doses à 12 mois d'intervalle.

Dans cette étude, des réponses immunitaires croisées contre A/Indonesia/5/2005 ont également été observées. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale étaient respectivement de 83,3 % et 100 % chez les sujets ayant reçu les deux doses à 6 mois d'intervalle. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale étaient respectivement de 84,0 % et 100 % chez les sujets ayant reçu les deux doses à 12 mois d'intervalle.

Administration d'une dose de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005 après une ou deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004

Dans une étude clinique (D-Pan-H5N1-012), des sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée, soit de A/Vietnam/1194/2004, soit de A/Indonesia/5/2005, six mois après avoir reçu une primovaccination avec une dose (à J0) ou deux doses (à J0 et J21) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Contre la souche A/Vietnam 21 jours après rappel par A/Vietnam N=46		Contre la souche A/Indonesia 21 jours après rappel avec A/Indonesia N=49	
	Après primovaccination avec une dose	Après primovaccination avec deux doses	Après primovaccination avec une dose	Après primovaccination avec deux doses
Taux de séroprotection ¹	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Taux de séroconversion après rappel ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Facteur de séroconversion après rappel ³	29,2	11,5	55,3	45,6

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

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

³ Facteur de séroconversion après rappel : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) après rappel et avant rappel.

Quel que soit le nombre de doses (1 ou 2) en primovaccination administrées 6 mois plus tôt, le taux de séroprotection contre A/Indonesia était $>80\%$ après une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Le taux de séroprotection contre A/Vietnam était $>90\%$ après une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005, Tous les sujets ont atteint un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1:80 contre chacune des deux souches quel que soit le type d'hémagglutinine présente dans le vaccin et quel que soit le nombre de doses antérieur.

Dans une autre étude clinique (D-Pan-H5N1-015), 39 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin adjuvanté AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/5/2005 quatorze mois après administration de deux doses (à J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Le taux de séroprotection contre la souche A/Indonesia était de 92 %, 21 jours après la dose de rappel et de 69,2 % à J180.

Dans une autre étude clinique (D-Pan- H5N1-038), 387 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/5/2005 trente six mois après administration de deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Vingt et un jours après la dose de rappel, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion contre la souche A/Indonesia étaient de 100 %, 99,7 % et 123,8 respectivement.

Adultes âgés (plus de 60 ans)

Dans une autre étude clinique (D-Pan-H5N1-010), 297 des sujets âgés de plus de 60 ans (stratifiés par tranches d'âge : de 61 ans à 70 ans, de 71 ans à 80 ans, et plus de 80 ans) ont reçu à J0 et à J21, soit une dose simple, soit une double dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). A J42, les réponses en anticorps (anti hémagglutinine HA) étaient les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (J42)					
	De 61 à 70 ans		De 71 à 80 ans		Plus de 80 ans	
	Dose simple N=91	Double dose N=92	Dose simple N=48	Double dose N=43	Dose simple N=13	Double dose N=10
Taux de séroprotection ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Taux de séroconversion ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Facteur de séroprotection ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

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

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

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

Bien qu'une réponse immunitaire suffisante ait été atteinte à J42 après deux administrations d'une dose simple (à J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2204 (H5N1), une réponse plus importante a été observée après deux administrations d'une double dose de vaccin.

Des données très limitées chez des sujets de plus de 80 ans, séronégatifs (N=5) ont montré qu'aucun d'entre eux n'a atteint une séroprotection après deux administrations d'une dose simple de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Cependant, après deux administrations d'une double dose de vaccin, le taux de séroprotection à J42 était de 75 %. La persistance de la réponse immunitaire a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-010. Les taux de séroprotection à 6, 12 et 24 mois après la vaccination, étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004					
	6 mois après vaccination		12 mois après vaccination		24 mois après vaccination	
	Dose simple (N=140)	Double dose (N=131)	Dose simple (N=86)	Double dose (N=81)	Dose simple (N=86)	Double dose (N=81)
Taux de séroprotection ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

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

De plus, chez 44,8 % et 56,1 % des sujets respectivement inclus dans ces deux groupes de doses, les titres sériques en anticorps neutralisants ont été multipliés par 4 entre J0 et J42, avec un titre d'au moins 1:80 pour 96,6 % et 100 % des sujets à J42.

Douze et vingt-quatre mois après la vaccination, les titres en anticorps neutralisants ont été les suivants :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004			
	12 mois après vaccination		24 mois après vaccination	
	Dose simple N=51	Double dose N=54	Dose simple N=49	Double dose N=54
MGT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Taux de séroconversion ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
\geq 1:80 ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹Moyenne Géométrique des Titres

² Titre en anticorps neutralisants sériques multiplié par 4

³ Pourcentage de sujets ayant atteint un titre sérique en anticorps neutralisants d'au moins 1:80

Chez 297 sujets âgés de plus de 60 ans, les taux de séroprotection et de séroconversion des anticorps anti-hémagglutinine contre la souche A/Indonesia/5/2005 à J42 après l'administration de deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 étaient de 23 %, et le facteur de séroconversion était de 2,7. Des titres en anticorps neutralisants d'au moins 1:40 ou d'au moins 1:80 ont été atteints respectivement chez 87 % et 67 % des 87 sujets évalués.

La persistance des anticorps anti-HA contre la souche A/Indonesia/5/2005 a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-010 ayant reçu une dose simple. Les taux de séroprotection à 12 et 24 mois ont été respectivement de 16,3 % et 4,7 %. Les taux de séroconversion en anticorps neutralisants contre la souche A/Indonesia/5/2005 à 12 et 24 mois ont été respectivement de 15,7 % et 12,2 %. Le

pourcentage de sujets dont le titre sérique en anticorps neutralisants > 1:80 à 12 et 24 mois était respectivement de 54,9 % et 44,9 %.

Population pédiatrique (Enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans)

Enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois

Dans une étude clinique (Q-Pan-H5N1-023), deux doses de 0,125 ml contenant la souche A/Indonésie/2005 H5N1 ont été administrées aux jours 0 et 21 à 37 enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois.

Les taux de séroconversion pour les réponses immunitaires anti-HA contre la souche homologue (A/Indonesia/05/2005) dans ce groupe d'âge à J42 (21 jours après la deuxième dose) étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005 (0,125 ml)	
	21 jours après la 2 ^{ème} dose (J42) N ¹ =33	
Taux de séroconversion ²	100 %	
Facteur de séroconversion ³	168,2	

¹ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole ;

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

³ Facteur de séroconversion : rapport entre le titre IH réciproque post-vaccination et le titre IH réciproque pré-vaccination (J0).

Chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois ayant reçu une dose de 0,125 ml (Q-Pan H5N1-023), 100% (N=31) ont présenté une réponse vaccinale contre la souche A/Indonésie/05/2005, 96,9% (N=32) contre la souche hétérologue A/Vietnam/1194/2004 et 96,9% (N=32) contre la souche hétérologue A/duck/Bangladesh/19097/2013.

Les sujets inclus dans l'étude Q-Pan-H5N1-023 ont été suivis pour évaluer la persistance de la réponse immunitaire anti-HA contre la souche homologue A/Indonésie/05/2005 et contre les souches hétérologues A/duck/Bangladesh/19097, A/Vietnam/1194/2004 et A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014 après 12 mois. Les taux de séroconversion 12 mois après la deuxième dose chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	0,125 ml			
	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005	Réponse immunitaire contre la souche A/duck/Bangladesh/19097/2013	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004	Réponse immunitaire contre la souche A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014
	12 mois après la 2 ^{ème} dose N ¹ =33	12 mois après la 2 ^{ème} dose N ¹ = 29	12 mois après la 2 ^{ème} dose N ¹ = 29	12 mois après la 2 ^{ème} dose N ¹ = 29
Taux de séroconversion ²	78,8%	20,7%	27,6%	0%

¹ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole à J385 (persistance) ;

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

Concernant l'étude Q-PAN-H5N1-023, après primovaccination avec deux doses de 0,125 ml contenant la souche A/Indonesia/2005 (H5N1), une dose de rappel du même vaccin Q-H5N1 a été administrée au 12ème mois. La réponse immunitaire anti-HA contre la souche A/Indonesia/05/2005 a été évaluée 7 jours après la dose de rappel. Les taux de séroconversion sont les suivants :

Anticorps anti-HA	0,125 ml			
	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005		Réponse immunitaire contre la souche A/turkey/Turkey/01/2005	
	7 jours après la dose de rappel N ¹ =33	7 jours après la dose de rappel N ¹ =29	7 jours après la dose de rappel N ¹ =29	7 jours après la dose de rappel N ¹ =29
Taux de séroconversion ²	100 %	100 %	100 %	51,7 %

¹ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole à J392 après la dose de rappel ;

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

Enfants âgés de 36 mois à moins de 18 ans

Dans une étude clinique (D-Pan-H5N1-032), 312 enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans ont reçu à J0 et J21 deux doses de 0,25 ml contenant la souche A/Indonesia/2005 H5N1. Le résultat présenté ci-dessous correspond au groupe de sujets ayant reçu 2 doses (J0, J21) de H5N1 Indonesia et 1 dose de rappel (J182) de H5N1 Turkey (1.9µg HA + AS03B), 1 dose (J364) de Havrix. Vingt et un jours après la deuxième dose (J42), les taux de séroconversion en anticorps anti-hémagglutinine HA contre la souche homologue ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005		Réponse immunitaire contre la souche A/Turkey/01/2005	
	21 jours après la 2ème dose N ¹ =155		21 jours après la 2ème dose N ¹ =155	
	De 3 ans à moins de 10 ans N ² =79	De 10 ans à moins de 18 ans N ² =76	De 3 ans à moins de 10 ans N ² =79	De 10 ans à moins de 18 ans N ² =76
Taux de séroconversion ³	100 %	98,7 %	100 %	97,4 %
Facteur de séroconversion ⁴	118,9	78,3	36,2	21,0

¹ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole ;

² Sous-groupe d'immunogénicité per protocole pour une catégorie d'âge spécifique ;

³ Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ;

⁴ Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination (J0).

La persistance des anticorps anti-HA contre la souche homologue A/Indonesia/05/2005 et la souche hétérologue A/Turkey/01/2005 a été suivie après 6 mois chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-032. Les taux de séroconversion, à J182, chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005		Réponse immunitaire contre la souche A/Turkey/01/2005	
	Jour 0, 21		Jour 0, 21	
	J182 N ¹ =155		J182 N ¹ =155	
	De 3 ans à moins de 10 ans N ² =79	De 10 ans à moins de 18 ans N ² =76	De 3 ans à moins de 10 ans N ² =79	De 10 ans à moins de 18 ans N ² =76
Taux de séroconversion ³	83,5 %	73,7 %	55,7 %	40,8 %
Facteur de séroconversion ⁴	10,2	8,1	6,2	5,1

¹ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole

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

³ Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination (J0).

Après une primovaccination avec deux doses de 0,25 ml contenant la souche A/Indonesia/2005 (H5N1), une dose de rappel de D-H5N1 contenant la souche A/Turkey/2005/HA a été administrée au 6^{ème} mois aux enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans (D-PAN-H5N1-032). La persistance des anticorps contre la souche A/Indonesia/05/2005 a été évaluée à 10 jours (J192) et 6 mois (J364) après la dose de rappel. Les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion à ces points dans le temps ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005 ¹	
	J192 N ¹ =127	
	De 3 ans à moins de 10 ans N ² =79	De 10 ans à moins de 18 ans N ² =76
Taux de séroconversion ²	100 %	100 %
Facteur de séroconversion ³	142,6	94,4
	J364 N ³ =155	
	De 3 ans à moins de 10 ans N ⁴ =79	De 10 ans à moins de 18 ans N ⁴ =72
Taux de séroconversion ⁵	100 %	100 %
Facteur de séroconversion ⁶	42,4	30,4

¹ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole au mois 6 ;

² Sous-groupe d'immunogénicité per protocole pour une catégorie d'âge spécifique au mois 6 ;

³ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole au mois 12 ;

⁴ Sous-groupe d'immunogénicité per protocole pour une catégorie d'âge spécifique au mois 12 ;

⁵ Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination $\geq 1:40$, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ;

⁶ Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination (J0).

Des résultats d'immunogénicité similaires pour la primovaccination ont été obtenus dans une étude clinique (D-PAN-H5N1-009) menée chez 102 enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans qui ont reçu 2 doses de 0,25 mL d'Adjupanrix contenant la souche A/Vietnam/1194/2004. De plus, cette étude a évalué la persistance contre la souche homologue A/Vietnam/1194/2004 jusqu'à 24 mois après la

2ème dose ; le taux de séroconversion était de 38,3 % pour les enfants de 3 à 5 ans, et de 22,9 % pour les enfants de 6 à 9 ans au Mois 24. Des réactions croisées contre la souche hétérologue A/Indonesia/05/2005 ont également été observées et, bien que diminuant dans le temps, ont persisté jusqu'à 24 mois après la deuxième dose.

Informations issues des données non-cliniques :

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

Dans chaque expérience, quatre groupes de six furets ont été immunisés par voie intramusculaire avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant de l'hémagglutinine dérivée de la souche A/Vietnam/1194/04 (H5N1 - NIBRG-14). Des doses de 15 - 5 - 1,7 ou 0,6 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge homologue, et des doses de 15 - 7,5 - 3,8 ou 1,75 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge hétérologue. Les groupes contrôles ont inclus des furets immunisés avec l'adjuvant seul, le vaccin sans adjuvant (15 microgrammes de HA) ou une solution saline tamponnée de phosphate. Les furets ont été vaccinés à J0 et à J21 et exposés par voie intratrachéale à J49 à une dose létale de A/Vietnam/1194/04 (H5N1) ou de A/Indonesia/5/05 (H5N1) hétérologue. Parmi les animaux ayant reçu le vaccin avec adjuvant, respectivement 87 % et 96 % ont été protégés contre la dose létale homologue ou hétérologue. L'excrétion virale au niveau des voies respiratoires supérieures a été aussi diminuée chez les animaux vaccinés comparativement aux groupes contrôles, suggérant une diminution du risque de transmission virale. Dans les groupes contrôles (avec et sans adjuvant), tous les animaux sont morts ou ont été euthanasiés lorsqu'ils étaient moribonds, trois à quatre jours après le début de l'exposition à la dose létale.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie que pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryologique, foetale et post-natale (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

Flacon de suspension :

Polysorbate 80

Octoxinol 10

Thiomersal

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)

Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)

Chlorure de potassium (KCl)

Chlorure de magnésium (MgCl₂)
Eau pour préparations injectables

Flacon d'émulsion :

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)
Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)
Chlorure de potassium (KCl)
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

5 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient :

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

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Adjupanrix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène.

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenées à température ambiante (durant au moins 15 minutes) ; chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), ne pas mélanger le vaccin.

2. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue de 5 ml la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille 23 G. Cependant, si cette taille d'aiguille n'est pas disponible, une aiguille de 21 G pourra être utilisée. Le flacon contenant l'adjuvant doit être retourné pour faciliter le retrait de la totalité du contenu.
3. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion liquide laiteuse homogène blanchâtre à jaunâtre. En cas d'autres modifications, ne pas administrer le vaccin.
4. Le volume du flacon d'Adjupanrix après mélange est au moins de 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2).
5. Le flacon doit être agité avant chaque administration, inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), ne pas administrer le vaccin.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml ou 0,25 ml ou 0,125 ml est prélevée avec une seringue ayant une graduation appropriée pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille de calibre pas plus grand que 23 G.
7. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (2°C - 8°C) soit à température ambiante sans dépasser 25°C. S'il est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante (durant au moins 15 minutes) avant chaque prélèvement.

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/09/578/001

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

Date de première autorisation : 19 octobre 2009

Date du dernier renouvellement : 31 juillet 2019

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. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES OU RESTRICTION 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

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

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

GlaxoSmithKline Biologicals
Branche de la société SmithKlineBeecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstr.40
01069 Dresden
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

Adjupanrix ne peut être commercialisé que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/UE et à la condition que le titulaire de l'AMM d'Adjupanrix prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.

• 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'Etat 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.

En dehors de la période pandémique, la périodicité et le format habituel des PSUR seront maintenus, avec une évaluation spécifique des événements indésirables d'intérêts spécifiques (AESI) et des potentiels événements indésirables liés aux adjuvants. Ceci doit inclure les données venant des essais cliniques en cours ou de l'utilisation actuelle le cas échéant, de la souche contre une grippe pandémique potentielle ou toute donnée de tolérance relatives au système d'adjuvant.

Afin de surveiller efficacement le profil de sécurité d'Adjupanrix au cours d'une pandémie de grippe H5N1 officiellement déclarée, GSK Biologicals préparera des PSUR mensuels simplifiés, accompagnés d'un résumé de la distribution du vaccin, comme décrit dans les recommandations du CHMP pour les plans de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe pandémique (EMEA/359381/2009). La préparation et la soumission des rapports de sécurité sont décrites ci-dessous.

Objectifs du PSUR simplifié

Les objectifs du PSUR simplifié, tels qu'indiqués par le CHMP, sont les suivants :

- Notifier aux autorités réglementaires les événements indésirables qui ont été reçus dans une période de temps pré-spécifiée et d'intérêt majeur pour le rapport risque-bénéfice en cas de pandémie ;
- Signaler tout problème de sécurité préliminaire et le classer par ordre de priorité pour une évaluation plus approfondie dans un délai approprié.

Fréquence de soumission

- La date de début de période commencera à partir du premier lundi après l'envoi du premier lot de vaccin.
- La date de fin de période sera 28 jours plus tard.
- Le rapport sera soumis au plus tard le 43^{ème} jour (15 jours après la date de fin de période), à la demande de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pendant la pandémie de grippe H1N1, car le 14^{ème} jour après la date de fin de période aura toujours lieu un dimanche. Les rapports seront soumis mensuellement durant les 6 premiers mois de la pandémie.
- La périodicité sera réexaminée par GSK Biologicals et les Rapporteur/ Co-Rapporteur à intervalles de 6 mois.

Format du PSUR simplifié

Le rapport devra inclure les tableaux suivants de données agrégées (utilisant le format indiqué dans les recommandations du CHMP (EMA/359381/2009) dans l'ordre indiqué ci-dessous :

1. Un tableau de présentation générale de toutes les notifications spontanées par pays, classées par type de notification (médicalement confirmée ou non-médicalement confirmée) et par gravité, sur la période couverte par le rapport et de manière cumulative.
2. Un tableau de présentation générale de tous les événements effets indésirables spontanés classés par système de classe organe (SOC), High Level Term (HLT) et Preferred Term (PT), classés par type de notification (médicalement confirmée ou non-médicalement confirmée) dont le nombre de cas d'évolution fatale, sur la période couverte par le rapport et de manière cumulative.
3. Les Evénements Indésirables d'Intérêt Spécifique (AESI) classés par type de notification (médicalement confirmée ou non-médicalement confirmée). Les AESI sont :
 - Névrite : PT « Neuritis »
 - Convulsion : Standard MedDRA Query (SMQ) étroite « Convulsions »
 - Anaphylaxie : SMQ étroite « Anaphylactic reaction » et SMQ étroite «Angioedema »
 - Encéphalite : SMQ étroite « Non-infectious encephalitis »
 - Vascularite : SMQ étroite « Vasculitis » Syndrome de Guillain-Barré : SMQ étroite « Guillain-Barré syndrome » (les PTs "Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy" et "Demyelinating polyneuropathy" seront présents dans la catégorie "Demyelinisation").
 - Démyélinisation : SMQ étroite « Demyelination » (comme le Syndrome de Guillain-Barré est aussi inclus dans cette SMQ, il y aura un chevauchement du nombre de cas pour ces deux catégories).
 - Paralysie faciale : PT « Bell's Palsy »
 - Narcolepsie : PT Narcolepsy ; SMQ « Convulsions », SMQ « Generalised convulsive seizures following

- Hépatite auto-immune : immunization”, SMQ “Immune-mediated/autoimmune disorders”
PT “Autoimmune hepatitis”, SMQ “Immune-mediated autoimmune disorders”
 - Augmentation des concentrations d'enzymes hépatiques :
PT “Hepatic enzyme increased”, SMQ “Liver related investigations, signs and symptoms”
 - Maladies potentielles à médiation immunitaire : GSKMQ_pIMD
4. Les effets indésirables graves inattendus (SOC, HLT, PTs) classés par type de notification (médicalement confirmée ou non-médicalement confirmée) sur la période couverte par le rapport et de manière cumulative.
 5. Tous les effets indésirables spontanés par la tranche d'âge, par SOC, HLT et PT, classé par type de notification (médicalement confirmée ou non-médicalement confirmée), sur la période couverte par le rapport et de manière cumulative. Les tranches d'âge suivantes seront utilisées : < 2 ans, 2-8 ans, ≥ 9 ans, et âge indéterminé.
 6. Tous les effets indésirables spontanés (SOC, HLT, PT) survenant chez les femmes enceintes, classés selon le type de notification (médicalement confirmée ou non-médicalement confirmée), sur la période couverte par le rapport et de manière cumulative.

Les principes suivants seront suivis au moment de la saisie des données :

- Le tableau 1 du PSUR sera basé sur le nombre de notifications, tandis que tous les autres tableaux seront basés sur le nombre de réactions (présentées au niveau PT, triées par SOC et HLT).
- Tous les tableaux seront basés sur les données « génériques » et non sur les données spécifiques, en partant de l'hypothèse que le nom du produit ne sera pas fourni dans une proportion significative de cas. au produit. Les données spécifiques au produit seront évaluées pendant l'évaluation du signal.
- « De façon cumulative » signifie tous les effets indésirables depuis la première utilisation du vaccin.
- Tout effet non-médicalement confirmé seront ceux qui auront été saisis dans la base de données mondiale de sécurité clinique de GSK (appelée ARGUS) jusqu'à la date de fin de période. Ceux qui n'auront pas encore été rentrés à cette date, devront être rapportés dans le PSUR-S suivant.
- « Grave » fait référence au critère de gravité en utilisant des critères réglementaires basés sur les évolutions des cas ; cette définition sera utilisée dans tous les tableaux.
- Les formulaires CIOMS I pour les cas d'évolution fatale et les notifications de SGB seront fournis en annexe.

Un court résumé sera fourni dans lequel le nombre total de nouveaux effets indésirables depuis le dernier PSUR simplifié sera indiqué, les signaux confirmés et les points d'intérêt seront mis en exergue, l'évaluation des signaux devra être priorisée (en cas de signaux multiples) et les calendriers appropriés de soumission de l'étude d'évaluation complète du signal seront fournis.

Les signaux survenant chez les femmes enceintes seront résumés dans un tableau qui comprendra les éléments suivants : âge gestationnel au moment de la vaccination, âge gestationnel au moment de l'apparition de l'événement indésirable, événement indésirable et évolution.

Rapport de distribution des vaccins

Pour mettre le rapport de tolérance dans son contexte, un résumé de la distribution des vaccins sera inclus et fournira le nombre de doses de vaccin distribué dans :

- i) les états membres de l'UE pour la période du rapport et par numéro de lot,
- ii) les états membre de l'UE de façon cumulative et
- iii) le reste du monde.

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.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Durant la pandémie, le titulaire collectera les données de tolérance clinique et d'efficacité du vaccin pandémique et soumettra ces informations au CHMP pour évaluation.	Pendant ou après la mise à disposition du vaccin lors de la première pandémie.
Durant la pandémie, le titulaire mettra en place une étude de cohorte prospective comme indiqué dans le plan de Pharmacovigilance.	Pendant ou après la mise à disposition du vaccin lors de la première pandémie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT CONTENANT 1 BOÎTE DE 50 FLACONS DE SUSPENSION ET 2 BOÎTES DE 25 FLACONS D'ÉMULSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Adjupanrix suspension et émulsion pour émulsion injectable
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14) 3,75 microgrammes*

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

* hémagglutinine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80
Octoxinol 10
Thiomersal
Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique anhydre (Na_2HPO_4)
Phosphate monopotassique (KH_2PO_4)
Chlorure de potassium (KCl)
Chlorure de magnésium (MgCl_2)
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension et émulsion pour émulsion injectable

50 flacons : suspension (antigène)

50 flacons : émulsion (adjuvant)

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) (flacon A) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) (flacon B) correspond à **10 doses** de 0,5 ml de vaccin.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire
Agiter avant emploi
Lire la notice avant utilisation.

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 NECÉSSAIRE

La suspension et l'émulsion doivent être mélangées avant administration

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière

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

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/578/001

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 DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
BOÎTES DE 50 FLACONS DE SUSPENSION**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Suspension pour émulsion injectable pour Adjuvanrix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène* analogue à
3,75 microgrammes d'hémagglutinine / dose

* Antigène : A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Polysorbate 80

Octoxinol 10

Thiomersal

Chlorure de sodium

Phosphate disodique anhydre

Phosphate monopotassique

Chlorure de potassium

Chlorure de magnésium

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Antigène de suspension injectable

50 flacons : suspension

2,5 ml/flacon.

Après mélange avec l'émulsion d'adjuvant : **10 doses** de 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

Agiter avant emploi

Lire la notice avant utilisation

**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

Suspension devant être exclusivement mélangée avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant administration

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/578/001

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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
BOÎTE DE 25 FLACONS D'ÉMULSION**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emulsion pour émulsion injectable pour Adjupanrix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Contient : Adjuvant AS03 composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Chlorure de sodium
Phosphate disodique anhydre
Phosphate monopotassique
Chlorure de potassium
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Adjuvant sous forme d'émulsion pour émulsion injectable
25 flacons : émulsion
2,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire
Agiter avant emploi
Lire la notice avant utilisation

**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 portée et de la des enfants.

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

Emulsion devant être exclusivement mélangée avec l'antigène en suspension avant administration

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

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

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

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

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/578/001

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
FLACON DE SUSPENSION**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Antigène en suspension pour
Adjupanrix
A/VietNam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14)
I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après mélange : utiliser dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Date et heure du mélange :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 ml
Après mélange avec l'adjuvant sous forme d'émulsion : 10 doses de 0,5 ml

6. AUTRE

A conserver entre +2°C et +8°C, ne pas congeler, protéger de la lumière

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

FLACON D'ÉMULSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Adjuvant sous forme d'émulsion pour
Adjupanrix
I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger avec la suspension d'antigène avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 ml

6. AUTRE

A conserver entre +2°C et +8°C, ne pas congeler, protéger de la lumière.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Adjupanrix suspension et émulsion pour émulsion injectable Vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner 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.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- 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 qu'Adjupanrix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Adjupanrix
3. Comment est administré Adjupanrix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Adjupanrix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Adjupanrix et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Adjupanrix et dans quels cas est-il utilisé

Adjupanrix est un vaccin utilisé en prévention de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée.

La grippe pandémique est un type de grippe qui apparaît à intervalles variables, de moins de 10 ans à plusieurs décennies. Elle se répand rapidement à travers le monde. Les signes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe saisonnière mais peuvent être plus graves.

Comment Adjupanrix agit-il

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Adjupanrix

Adjupanrix ne doit jamais vous être administré

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de ce vaccin (listés en rubrique 6) ou à tout autre composant pouvant être présent en très petite quantité tel que : œuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine (antibiotique) ou désoxycholate de sodium.
 - 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, il peut être préférable de vacciner sous réserve qu'un traitement médical approprié soit disponible immédiatement en cas de réaction allergique.

Ne pas administrer Adjupanrix si vous êtes concerné par l'une des situations décrites ci-dessus.

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère avant de vous faire vacciner.

Avertissements et précautions

Avant de recevoir Adjupanrix vérifiez avec votre médecin ou votre infirmier/ère :

- si vous avez présenté une réaction allergique, autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital, à un composant d'Adjupanrix (listés en rubrique 6) ou au thiomersal, à l'œuf et aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, au sulfate de gentamicine (antibiotique) ou au désoxycholate de sodium.
- si vous avez une infection grave avec une température élevée (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec Adjupanrix.
- si vous avez des problèmes avec votre système immunitaire, car votre réponse au vaccin pourra alors être diminuée.
- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Adjupanrix, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Adjupanrix.
- si vous avez un problème de coagulation ou vous vous faites facilement des bleus.

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

Si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Adjupanrix, car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou pourrait être retardée.

Enfants âgés de moins de 6 ans

Si le vaccin est administré à votre enfant, vous devez savoir que des effets indésirables peuvent être plus importants après la seconde dose, particulièrement la température supérieure à 38°C. Aussi, après chaque dose, il est recommandé de surveiller la température et de prendre des mesures pour abaisser celle-ci (par exemple en donnant du paracétamol ou d'autres médicaments pour diminuer la fièvre).

Autres médicaments et Adjupanrix

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez ou avez pris ou pourriez prendre tout autre médicament, ou si vous avez reçu récemment tout autre vaccin.

Si vous avez n'importe quel traitement (comme un traitement à base de corticoïde ou une chimiothérapie pour un cancer) affectant le système immunitaire, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Adjupanrix peut toujours être administré mais votre réponse au vaccin pourra être diminuée.

Adjupanrix ne doit pas être administré en même temps que certains autres vaccins. Cependant, si cela doit être fait, l'autre vaccin devra être administré dans l'autre bras. Les effets indésirables éventuels s'ils se produisent peuvent être plus graves.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce vaccin

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets indésirables listés en rubrique 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels » peuvent affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Voyez comment agit Adjupanrix sur vous avant de faire ces activités.

Adjupanrix contient du thiomersal

Adjupanrix contient du thiomersal comme conservateur, et il peut entraîner une réaction allergique. Informez votre médecin si vous êtes allergique.

Adjupanrix contient du sodium et du potassium

Adjupanrix contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium et moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose. Il est quasiment sans sodium et sans potassium.

3. Comment est administré Adjupanrix

Adultes âgés de 18 ans et plus

- A partir de 18 ans : vous recevrez deux doses d'Adjupanrix (0,5 ml chacune). La seconde dose doit vous être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines et jusqu'à douze mois après la première dose.
- A partir de 80 ans : il est possible que vous receviez deux doubles doses d'Adjupanrix. La première double dose sera injectée à une date déterminée et la seconde double dose sera injectée de préférence 3 semaines après.

Enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois

Votre enfant recevra deux doses (0,125 ml chacune, équivalent à un quart de dose adulte par injection) d'Adjupanrix. La deuxième dose sera administrée de préférence au moins trois semaines après la première dose.

Enfants et adolescents âgés de 36 mois à moins de 18 ans

Votre enfant recevra deux doses (0,25 ml chacune, équivalent à une demi-dose adulte par injection) d'Adjupanrix. La deuxième dose sera administrée de préférence au moins trois semaines après la première dose.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera Adjupanrix.

- Ils vous administreront Adjupanrix par injection dans le muscle.
- L'injection se situe habituellement dans le haut du bras.
- Les doubles doses seront administrées dans les bras opposés.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce vaccin est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants sont susceptibles de survenir avec ce vaccin.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques peuvent entraîner une baisse sévère de la pression artérielle qui, sans traitement, peut conduire à un choc. Votre médecin est informé de cette possibilité et dispose d'un traitement d'urgence immédiatement disponible.

Autres effets indésirables :

Effets secondaires survenus chez des adultes de 18 ans ou plus

Très fréquent : peuvent toucher plus d'1 personne sur 10

- Maux de tête

- Fatigue
- Douleur, rougeur, gonflement ou induration au site d'injection
- Fièvre
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires

Fréquent : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 Chaleur, démangeaison ou bleu au site d'injection

- Sueurs, frissons, symptômes pseudo-grippaux
- Gonflement des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne

Peu fréquent : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Somnolence
- Sensations vertigineuses
- Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Malaise
- Insomnie

Effets secondaires survenus chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois

Très fréquent : peuvent survenir avec plus d'1 dose de vaccin sur 10

- Symptômes gastrointestinaux (tels que diarrhées et vomissements)
- Perte d'appétit
- Somnolence
- Douleurs au site d'injection
- Fièvre
- Irritabilité/Agitation

Fréquent : peuvent survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10

- Rougeur, gonflement au site d'injection

Peu fréquents : peuvent survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100

- Induration, croûte, hématome et eczéma au site d'injection
- Gonflement du visage
- Éruption cutanée, y compris des taches rouges
- Urticaire

Effets secondaires survenus chez des enfants âgés de 3 ans à moins de 6 ans

Très fréquent : peuvent survenir avec plus d'1 dose de vaccin sur 10

- Perte d'appétit
- Somnolence
- Douleurs au site d'injection
- Irritabilité/Agitation

Fréquent : peuvent survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10

- Symptômes gastrointestinaux (tels que nausées, diarrhées, vomissements et douleur abdominale)
- Fièvre
- Rougeur et gonflement au site d'injection

Peu fréquent : peuvent survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100

- Maux de tête
- Eruption cutanée

- Douleurs musculaires
- Sensation de fatigue
- Frissons
- Hématome et démangeaison au site d'injection

Effets secondaires survenus chez des enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans

Très fréquent : peuvent survenir avec plus d'1 dose de vaccin sur 10

- Maux de tête
- Douleurs musculaires
- Douleurs articulaires
- Douleur au site d'injection
- Sensation de fatigue

Fréquent : peuvent survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10

- Symptômes gastrointestinaux (tels que nausées, diarrhées, vomissements et douleur abdominale)
- Sudation excessive
- Fièvre
- Rougeur et gonflement au site d'injection
- Frissons

Peu fréquent : peuvent survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100

- Perte d'appétit
- Irritabilité / agitation
- Somnolence
- Engourdissement
- Sensations vertigineuses
- Evanouissement
- Tremblements
- Eruption cutanée
- Ulcère cutané
- Raideur musculo-squelettique
- Démangeaisons au site d'injection
- Douleur à l'aisselle

Chez les enfants âgés de 3 à 9 ans, les effets secondaires suivants ont également été observés : ecchymoses, frissons et transpiration accrue.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus avec des vaccins H1N1 avec adjuvant AS03. Ils sont également susceptibles de survenir avec Adjupanrix. Si un des effets indésirables ci-dessous survient, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

- Réactions allergiques conduisant à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à un choc. Votre médecin est informé de cette possibilité et dispose d'un traitement d'urgence immédiatement disponible.
- Convulsions
- Réactions cutanées généralisées y compris urticaire

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec les vaccins grippaux saisonniers. Ils sont également susceptibles de survenir avec Adjupanrix. Si n'importe lequel de ces effets indésirables ci-dessous survient, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

Très rare : qui peut affecter moins de 1 personne sur 10 000

- Inflammation temporaire du cerveau et des nerfs provoquant douleur, faiblesse et paralysie pouvant s'étendre à tout le corps. Troubles au niveau de votre cerveau et de vos nerfs tels qu'une inflammation du système nerveux central (encéphalomyélite), une inflammation des nerfs (névrite) ou un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré.
- Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite). Cela peut entraîner des éruptions cutanées, des douleurs ariculaires et des atteintes rénales

Rare : qui peut affecter moins de 1 personne sur 1 000

- Douleurs graves pulsatiles ou lancinantes sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs
- Taux anormalement bas de plaquettes. Cela peut entraîner des saignements ou des bleus

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en votre médecin, votre pharmacien 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 Adjupanrix

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

Avant mélange du vaccin :

Ne pas utiliser la suspension et l'émulsion après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Ne pas congeler.

Après mélange du vaccin :

Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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 permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Adjupanrix

• **Substance active:**

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

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14) 3,75 microgrammes** par dose de 0,5 ml

*cultivé sur œufs

**exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Ce vaccin est en adéquation avec les recommandations de l'OMS et les décisions de l'Union Européenne concernant la pandémie

• **Adjuvant :**

Le vaccin contient un « adjuvant » AS03. Cet adjuvant contient du squalène (10,69 milligrammes), du DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et du polysorbate 80 (4,86 milligrammes). Les adjuvants sont utilisés pour améliorer la réponse immunitaire du corps au vaccin.

- **Autres composants :**

Les autres composants sont : polysorbate 80, octoxinol 10, thiomersal, chlorure de sodium phosphate disodique anhydre phosphate monopotassique chlorure de potassium chlorure de magnésium eau pour préparations injectables.

Comment se présente Adjuvanrix et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide laiteux homogène blanchâtre à jaunâtre.

Avant l'administration du vaccin, les deux composants seront mélangés. Le vaccin mélangé est une émulsion liquide laiteuse homogène blanchâtre à jaunâtre.

Une boîte d'Adjuvanrix contient :

- Une boîte de 50 flacons de 2,5 ml de suspension (antigène)
- Deux boîtes de 25 flacons de 2,5 ml d'émulsion (adjuvant)

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut, 89

B-1330 Rixensart

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce vaccin, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA./NV

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Tel: + 49 (0)89 360448701

produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV

Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 8002640

Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)197075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline UK Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que pour des raisons scientifiques il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Adjupanrix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenées à température ambiante (durant au moins 15 minutes), chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de détecter la présence de toute particule étrangère inhabituelle et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre des cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), ne pas mélanger le vaccin.
2. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue de 5 ml la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille 23 G. Cependant, si cette taille d'aiguille n'est pas disponible, une aiguille de 21 G pourra être utilisée. Le flacon contenant l'adjuvant doit être retourné pour faciliter le retrait de la totalité du contenu.
3. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion liquide laiteuse homogène blanchâtre à jaunâtre. En cas d'autres modifications, ne pas administrer le vaccin.
4. Le volume du flacon d'Adjupanrix après mélange est au moins de 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 3 « Comment est administré Adjupanrix »).
5. Le flacon doit être agité avant chaque administration, inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), ne pas administrer le vaccin.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml ou 0,25 ml ou 0,125 ml est prélevée avec une seringue ayant une graduation appropriée pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille de calibre pas plus grand que 23 G.
7. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (2°C - 8°C) soit à température ambiante sans dépasser 25°C. S'il est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante (durant au moins 15 minutes) avant chaque prélèvement.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

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