

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

* cultivé sur oeufs

** hémagglutinine

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

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

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

Excipients : le vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations posologiques prennent en compte les données disponibles des études cliniques en cours chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose ou deux doses de Pandemrix (H1N1) et des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu deux doses de la formulation de Pandemrix contenant l'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Selon les tranches d'âge les données issues des études cliniques sont limitées (adultes âgés de 60 à 79 ans et enfants âgés de 10 à 17 ans), très limitées (adultes âgés de 80 ans et plus, enfants âgés de 6 mois à 9 ans) ou inexistantes (enfants âgés de moins de 6 mois) avec l'une et/ou l'autre formulation de Pandemrix comme décrit dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Adultes de 18 ans et plus

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

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

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

Enfants et adolescents de 10 à 17 ans

La posologie peut être identique à celle recommandée chez l'adulte.

Enfants de 6 mois à 9 ans

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

Les données préliminaires d'immunogénicité obtenues chez un nombre limité d'enfants âgés de 6 à 35 mois montrent, par rapport à la première dose, une augmentation additionnelle de la réponse immunitaire après l'administration d'une seconde dose de 0,25 ml trois semaines après la première dose.

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

Enfants de moins de 6 mois

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

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

Les données de sécurité et d'immunogénicité issues des études cliniques avec Pandemrix (H1N1) administré à des enfants âgés de moins de 6 mois ne sont pas disponibles. Sont disponibles : des données limitées issues d'une étude clinique avec Pandemrix (H1N1) administré à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans, des données très limitées issues d'une étude clinique avec Pandemrix (H1N1) administré à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois ainsi que des données limitées issues d'une étude avec Pandemrix contenant l'antigène H5N1 administré à des enfants âgés de 3 à 9 ans.

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

Des données limitées issues des études cliniques avec Pandemrix (H1N1) administré à des adultes âgés de plus de 60 ans sont disponibles ainsi que des données très limitées avec Pandemrix (H1N1), ou avec une formulation de ce vaccin contenant l'antigène H5N1, administré à des adultes âgés de 80 ans et plus.

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

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

Les données obtenues sur la co-administration de Pandemrix H1N1 avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) administré à des adultes sains âgés de 60 ans et plus n'ont pas suggéré d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Pandemrix H1N1. La réponse immunitaire vis-à-vis de Fluarix a été satisfaisante.

La co-administration n'a pas été associée à des taux plus élevés des réactions locales ou systémiques par rapport à l'administration de Pandemrix seul.

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

Les données obtenues sur l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) trois semaines avant une dose de Pandemrix (H1N1) administré à des

adultes sains âgés de plus de 60 ans ne suggèrent pas d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Pandemrix (H1N1). Par conséquent, les données indiquent que Pandemrix peut être administré trois semaines après l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

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

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

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

Pandemrix peut être administré chez les femmes qui allaitent.

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

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

4.8 Effets indésirables

- Au cours des essais cliniques :

Les événements indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Des études cliniques ont évalué l'incidence des événements indésirables, cités ci-dessous, chez environ 5 000 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu des formulations contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : lymphadénopathie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : symptômes gastrointestinaux (tels que diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : ecchymose au site d'injection, augmentation de la sudation

Peu fréquent : prurit, éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgies, myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : induration, gonflement, douleur et rougeur au site d'injection, fièvre, fatigue

Fréquent : frissons, syndrome pseudo-grippal, réactions au site d'injection (tels que chaleur, prurit)

Peu fréquent : malaise

Il existe des données additionnelles de réactogénicité obtenues au cours d'essais cliniques menés chez des sujets sains de différentes tranches d'âge à partir de 6 mois ayant reçu Pandemrix H1N1. Ces données sont les suivantes :

Adultes

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après la première dose (0,5 ml) de Pandemrix (H1N1) chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans (N=120) et de plus de 60 ans (N=120). La fréquence des événements indésirables a été similaire dans les deux tranches d'âge, sauf pour rougeur (plus fréquente chez les sujets de plus de 60 ans) et pour frissons et sueurs (plus fréquents chez les sujets de 18 à 60 ans).

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après deux doses de 0,5 ml, espacées de 21 jours, de Pandemrix H1N1 chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans. La plupart des symptômes généraux sollicités (tels que fatigue, céphalées, arthralgies, frissons, sueurs et fièvre) ont été observés à des taux plus élevés après la seconde dose comparativement à la première dose.

Enfants de 10 à 17 ans

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après deux doses de 0,5 ml, espacées de 21 jours, de Pandemrix H1N1 chez des enfants âgés de 10 à 17 ans. Il n'a pas été observé d'augmentation de la réactogénicité après la seconde dose comparativement à la première dose. Les symptômes gastro-intestinaux et les frissons ont été rapportés à des taux plus élevés comparativement aux taux ci-dessus rapportés au cours des études cliniques avec la formulation H5N1 de ce vaccin.

Enfants de 3 à 9 ans

Une étude clinique a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu une seule demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1). Les fréquences des effets indésirables après la première dose sont listés dans le tableau ci-dessous :

Effets indésirables	3 à 5 ans	6 à 9 ans
Douleur	60,0%	63,1%
Rougeur	26,7%	23,1%

Gonflement	21,7%	23,1%
Frissons	13,3%	10,8%
Sueurs	10,0%	6,2%
Fièvre (>38°C)	10,0%	4,6%
Fièvre (>39°C)	1,7%	0,0%
Diarrhées	5,0%	ND
Somnolence	23,3%	ND
Irritabilité	20,0%	ND
Perte d'appétit	20,0%	ND
Arthralgie	ND	15,4%
Myalgie	ND	16,9%
Fatigue	ND	27,7%
Symptômes gastrointestinaux	ND	13,8%
Céphalées	ND	21,5%

ND=non disponible

A ce jour, les données de réactogénicité après une seconde demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ne sont pas disponibles. Cependant, une autre étude clinique ayant évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu deux doses adulte (c'est-à-dire 0,5 ml), espacées de 21 jours, de Pandemrix (H1N1), a montré une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux après la seconde dose comparativement à la première dose.

Enfants de 6 à 35 mois

Une étude clinique ayant évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux demi-doses adulte (c'est-à-dire 0,25 ml), espacées de 21 jours, de Pandemrix (H1N1) a montré une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux, notamment des fréquences de la fièvre axillaire ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) après la seconde dose comparativement à la première dose. Les fréquences par dose des événements indésirables sont présentées ci-dessous :

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

- Au cours de la surveillance après commercialisation

Pandemrix H1N1v

En plus des événements indésirables rapportés lors des essais cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de Pandemrix H1N1v :

Affection du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques

Affections du système nerveux

Convulsions fébriles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Oedème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

Vaccins trivalents interpandémiques

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

Rare :

Névrалgie, thrombocytopenie 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 organomercuriel) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Une autorisation de Mise sur le Marché sous «circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information qui sera disponible et ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour si nécessaire.

Les vaccins prototypes 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 prototype permettront de définir la stratégie de vaccination qui sera probablement recommandée avec le vaccin pandémique : l'immunogénicité clinique, les données de sécurité et de réactogénicité obtenues avec les vaccins prototypes sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

Les études cliniques menées avec une formulation de Pandemrix contenant l'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) administrée à J0 et J21 apportent :

- des données de sécurité et d'immunogénicité chez des adultes sains y compris des sujets âgés.
- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité chez des enfants sains âgés de 3 à 9 ans ayant reçu 0,5 ml ou 0,25 ml (c'est-à-dire la demi-dose adulte).
- des données d'immunogénicité chez des adultes sains de 18 à 60 ans ayant reçu deux doses de 0,5 ml avec un intervalle de 3 semaines ou 6 mois entre les deux doses.
- des données limitées d'immunogénicité croisée contre la souche A/Indonesie/5/ 2005 chez des adultes sains y compris des sujets âgés et chez des enfants sains âgés de 3 à 9 ans.
- des données limitées d'immunogénicité chez des adultes sains de 18 à 60 ans ayant reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/05/ 2005 administré après une ou deux doses de Pandemrix contenant la souche dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant) pour connaître les données supplémentaires des études H5N1.

Réponse immunitaire après administration de Pandemrix (H1N1)

Les études cliniques avec Pandemrix (H1N1) apportent actuellement:

- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de Pandemrix (H1N1) à des adultes sains âgés de 18 à 79 ans.
- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues après l'administration de deux doses de Pandemrix (H1N1) à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans.
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de Pandemrix (H1N1) à des adultes sains âgés de plus de 80 ans.
- des données limitées d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de 0,25 ml ou de 0,5 ml de Pandemrix (H1N1), à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans
- des données limitées de sécurité obtenues après l'administration de 0,25 ml ou de deux doses de 0,5 ml de Pandemrix (H1N1) à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans.
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) à des enfants sains âgés de 3 à 9 ans.
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois.

Adultes de 18 à 60 ans

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

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 jours après la 1 ^{ère} dose		21 jours après la 2 ^{ème} dose		21 jours après la 1 ^{ère} dose	
	Total de sujets recrutés N=60 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=37 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=59 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=37 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=120 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=76 [IC 95%]
Taux de séroprotection ¹	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Taux de séroconversion ²	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Facteur de séroconversion ³	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

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

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

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

Sujets âgés (>60 ans)

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

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

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

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

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

Enfants de 10 à 17 ans

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

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v			
	Demi-dose		Pleine dose	
	Total de sujets recrutés N=58 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=38 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=97 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=61 [IC 95%]
Taux de séroprotection ¹	98,3% [90,8;100]	97,4% [86,2;99,9]	100% [96,3;100]	100% [94,1;100]
Taux de séroconversion ²	96,6% [88,1;99,6]	97,4% [86,2;99,9]	96,9% [91,2;99,4]	100% [94,1;100]
Facteur de séroconversion ³	46,7 [34,8;62,5]	67,0 [49,1;91,3]	69,0 [52,9;68,4]	95,8 [78,0;117,7]

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

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

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

Enfants de 3 à 9 ans

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

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

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

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

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

Enfants de 6 à 35 mois

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

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v						
	6 à 11 mois			12 à 23 mois ⁴		24 à 35 mois ⁴	
	Après 1 ^{ère} dose	Après 2 ^{ème} dose	Après 1 ^{ère} dose	Après 1 ^{ère} dose	Après 2 ^{ème} dose	Après 1 ^{ère} dose	Après 2 ^{ème} dose
	Total de sujets recrutés [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]	Total de sujets recrutés [IC 95%]		Total de sujets recrutés [IC 95%]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Taux de séroprotection ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Taux de séroconversion ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Facteur de	44,4	221,9	70,67	76,9	378,0	53,8	409,1

séroconversion ³	[24,1;81,5]	[102,6;480,2]	[51,91;96,20]	[55,7;106,1]	[282,0;506,7]	[40,7;71,1]	[320,7;521,9]
-----------------------------	-------------	---------------	---------------	--------------	---------------	-------------	---------------

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

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

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

⁴Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

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

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

Informations issues des données non-cliniques :

La capacité du vaccin à induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du vaccin a été évaluée en non-clinique avec 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/Indonesie/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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non-cliniques obtenues avec les vaccins prototypes contenant une souche vaccinale H5N1, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryofœtale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de suspension :

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

2 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.

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 de manipulation

Pandemrix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène.

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenés à température ambiante; 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), jeter le vaccin.
2. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène.
3. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume du flacon de Pandemrix 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), jeter le vaccin.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml (dose totale) ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire.
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 avant chaque prélèvement.

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

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

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/452/001

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

Date de première autorisation : 20/05/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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