

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Focetria, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal H1N1v (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée
utilisée NYMC X-181 7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivés sur œufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant:

squalène	9,75 milligrammes
polysorbate 80	1,175 milligrammes
trioléate de sorbitan	1,175 milligrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.
Liquide blanc laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe due au virus A(H1N1v) 2009 (voir rubrique 4.4).
Focetria doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les recommandations posologiques prennent en considération les données de sécurité et d'immunogénicité issues d'études cliniques chez des sujets sains.

Posologie :

Adultes (18-60 ans) :

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

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après une dose de Focetria H1N1v, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

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

Personnes âgées (>60 ans) :

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

Une deuxième dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans :

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

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après une dose de Focetria H1N1v, suggèrent qu'une seule dose unique pourrait être suffisante. Si une deuxième dose est administrée, un intervalle d'au moins trois semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

Enfants âgés de 6 à 35 mois :

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

Une augmentation de réponse immunitaire après l'administration d'une seconde dose de 0,5 ml trois semaines après la première dose a été observée.

Enfants âgés de moins de 6 mois :

Il n'y a pas de donnée disponible chez les enfants âgés de moins de 6 mois (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

Lorsque Focetria est utilisé pour la première dose, il est recommandé de terminer le schéma de vaccination avec Focetria H1N1v (voir rubrique 4.4).

L'administration d'une seconde dose doit prendre en considération les informations fournies dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

La vaccination doit être réalisée par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la région antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions anaphylactiques (c.-à-d. mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des composants ou aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)) présents dans ce vaccin.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce vaccin ne peut protéger que contre la grippe dues à des souches analogues à la souche A/California/07/2009 (H1N1).

L'administration de ce vaccin doit se faire avec précaution chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité connus (autres qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients et aux résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)).

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

L'administration du vaccin devra être reportée chez les sujets présentant une maladie fébrile sévère ou une infection aiguë.

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

Il n'y a pas de données concernant l'administration de Focetria 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.

Des cas de convulsion avec ou sans fièvre ont été rapportés chez des sujets vaccinés avec Focetria. La majorité des convulsions fébriles est survenue dans la population pédiatrique. Certains cas ont été observés chez des sujets avec des antécédents d'épilepsie. Une attention particulière doit être portée envers les sujets souffrant d'épilepsie et le médecin doit informer ces sujets (ou les parents) de la possibilité de survenue de convulsions (voir rubrique 4.8).

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression endogène ou iatrogène peut être insuffisante.

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

Si une deuxième dose doit être administrée, il faut noter qu'il n'existe pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger Focetria avec d'autres vaccins H1N1v.

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

Focetria H1N1v peut être co-administré avec un vaccin anti-grippal saisonnier sans adjuvant. Les données relatives à la co-administration de Focetria H1N1v avec un vaccin sous-unité grippal saisonnier sans adjuvant administré à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans n'ont pas suggéré d'interférence dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Focetria.

La réponse immunitaire aux antigènes saisonniers était satisfaisante.

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

La même étude a démontré que l'administration préalable de vaccins saisonniers avec ou sans adjuvant, chez l'adulte ou la personne âgée, n'interfère pas avec la réponse immunitaire à Focetria.

Par conséquent, les données indiquent que Focetria peut être co-administré avec des vaccins saisonniers sans adjuvant (par injections effectuées dans les bras opposés).

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Focetria avec d'autres vaccins.

Si une co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être effectuées sur des membres différents. Il est à noter que les événements indésirables peuvent être intensifiés.

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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données de sécurité sont disponibles pour les femmes enceintes exposées au Focetria, particulièrement au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse. Les effets indésirables rapportés spontanément après la commercialisation, une étude interventionnelle et d'importantes études observationnelles ne suggèrent pas d'effets délétères directs ou indirects d'une exposition au Focetria sur la grossesse.

En outre, les données de vaccination issues des vaccins trivalents inactivés interpandémiques saisonniers sur des femmes enceintes n'indiquent pas d'effets indésirables pour le fœtus ou la mère attribuables au vaccin.

Les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et risques potentiels de l'administration du vaccin Focetria aux femmes enceintes, en tenant compte des recommandations officielles.

Allaitement

Focetria peut être administré chez les femmes qui allaitent.

Fécondité

Une étude sur l'animal avec un vaccin prototype H5N1 n'a pas montré d'effet toxique sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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 des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- Essais cliniques

Les événements indésirables rapportés sont mentionnés en fonction de la fréquence suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$),

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$),

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$),

Très rares ($< 1/10\ 000$)

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

Adulte et sujet âgé

Dans un essai clinique, 131 adultes et 123 personnes âgées ont reçu deux doses de 7,5 µg de Focetria. Le profil de sécurité de Focetria était semblable à celui des vaccins prototypes H5N1. La plupart des réactions ont été légères et transitoires. L'incidence des symptômes, observée chez les sujets de plus de 60 ans, était généralement inférieure à celle observée dans le groupe de 18 à 60 ans.

Très fréquents : douleurs, induration et érythème, myalgie, céphalée, sueur, malaise et fatigue

Lors des essais cliniques menés avec différentes formulations (H5N3, H9N2 et H5N1), environ 3 400 personnes ont été exposées aux vaccins prototypes.

La plupart des réactions ont été légères et transitoire et qualitativement comparable à celle rapportée après injection de vaccins usuels contre la grippe saisonnière. Il est reconnu que l'effet de l'adjuvant visant à amplifier l'immunogénicité est associé à une fréquence légèrement accrue des réactions locales (principalement des douleurs légères) par comparaison aux vaccins grippaux classiques sans adjuvant. Les réactions ont été plus rares après la seconde injection qu'après la première.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques avec le vaccin prototype sont énumérés ci-dessous.

L'incidence des symptômes observés chez les sujets de plus de 60 ans a été inférieure à celle notée chez les sujets de 18 à 60 ans.

Troubles du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Rare : convulsions

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueur

Peu fréquent : urticaire

Rare : yeux gonflés

Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des tissus osseux

Très fréquent : myalgies

Fréquent : arthralgies

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausée

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Très fréquents : gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, rougeur au site d'injection, fatigue, malaise et frissons

Fréquents : ecchymoses au point d'injection et fièvre

Peu fréquent : syndrome de type grippal

Rare : anaphylaxie

Les réactions fréquentes disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans

Essais cliniques avec Focetria H1N1v

Les données de sécurité après la première et la deuxième dose chez les enfants et les adolescents suggèrent un profil de sécurité comparable à celui rapporté avec la formulation du vaccin prototype H5N1.

Les événements indésirables survenus au cours de la semaine suivant la vaccination chez 87 enfants âgés de 3 à 8 ans et 95 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans ayant reçu une dose de 7,5 µg sont rapportés ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Enfants (3 à 8 ans)	N=87	N=85
Tout effet indésirable	67 %	61 %
Local	56 %	49 %
Systémique	32 %	31 %
Fièvre ≥ 38 °C à 38,9 °C	3 %	1 %
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	0 %	1 %
Fièvre ≥ 40 °C	0 %	0 %
Tout autre effet indésirable	13 %	15 %
Adolescents (9 à 17 ans)	N=95	N=94
Tout effet indésirable	67%	55%
Local	60 %	49 %
Systémique	38 %	26 %
Fièvre ≥ 38 °C à 38,9 °C	2 %	1 %
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	0 %	0 %
Fièvre ≥ 40 °C	0 %	0 %
Tout autre effet indésirable	11 %	9 %

Les données chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans suggèrent une légère diminution de la réactogénéricité après la deuxième dose sans augmentation des taux de fièvre.

Réactions très fréquentes rapportées chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans :

Douleurs, induration et érythème, malaise, myalgies, céphalées et fatigue.

Les événements indésirables survenus au cours de la semaine suivant la vaccination chez 80 nourrissons âgés de 6 à 11 mois et 82 jeunes enfants âgés de 12 à 35 mois, ayant reçu une dose de 7,5 µg sont rapportés ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Nourrissons (6 à 11 mois)	N=80	N=75
Tout effet indésirable	79 %	65 %
Local	44 %	29 %
Systémique	69 %	55 %
Fièvre ≥38 °C à 38,9 °C	9 %	6 %
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	2 %	4 %
Fièvre ≥40 °C	0 %	0 %
Tout autre effet indésirable	29 %	28 %
Jeunes enfants (12 à 35 mois)	N=82	N=81
Tout effet indésirable	70 %	70 %
Local	50 %	48 %
Systémique	55 %	44 %
Fièvre ≥38 °C à 38,9 °C	10 %	11 %
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	4 %	1 %
Fièvre ≥40 °C	1 %	0 %
Tout autre effet indésirable	21 %	22 %

Les données chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois suggèrent une légère diminution de la réactogénécité après la deuxième dose sans augmentation des taux de fièvre.

Réactions très fréquentes rapportées chez 233 nourrissons et jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois : sensibilité au site d'injection, érythème, irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhée et modification du comportement alimentaire.

L'induration était une réaction fréquente chez les jeunes enfants mais moins fréquente chez les nourrissons.

- Surveillance après commercialisation

Focetria H1N1v

En plus les événements indésirables rapportés lors des études cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés durant la surveillance après commercialisation de Focetria H1N1v :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphoadénopathie.

Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Faiblesse musculaire, douleurs aux extrémités.

Troubles respiratoires

Toux.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire ou rash non spécifique, angioedème

Troubles gastro-intestinaux

Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées

Troubles du système nerveux

Céphalées, vertiges, somnolence, syncope. Troubles neurologiques telles que névralgie, paresthésie, convulsions et névrite.

Troubles du système immunitaire

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

En plus, de la surveillance après commercialisation des vaccins saisonniers trivalents dans toutes les tranches d'âge et avec le vaccin saisonnier trivalent avec adjuvant MF59, ayant une composition similaire à celle de Focetria (antigène de surface, inactivé, avec MF59C.1 comme adjuvant), dont l'utilisation a été autorisée chez les sujets de plus de 65 ans, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

Rares :

Thrombocytopénie transitoire.

Très rares :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire et érythème polymorphe exsudatif.

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins : vaccin grippal, code ATC : J07BB02

Efficacité et sécurité

Les études cliniques avec Focetria H1N1v apportent actuellement :

- Les données de sécurité et d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une ou de deux doses de Focetria H1N1v à des enfants et des adolescents sains âgés de 6 mois à 17 ans et à des adultes sains, y compris des personnes âgées.

Les études cliniques dans lesquelles une formulation de Focetria contenant HA dérivé de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a été administrée au jour 1 et au jour 22 apportent:

- Des données de sécurité et d'immunogénicité chez des enfants et les adolescents sains, ages de 6 mois à 17 ans et chez les adultes, y compris des personnes âgées.

Réponse immune à Focetria H1N1v

- Études chez l'adulte et les personnes âgées

Les résultats d'immunogénicité avec deux doses de 7,5 µg de vaccin Focetria H1N1v d'un essai clinique en cours chez des sujets adultes et âgés sont reportés ci-dessous.

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les sujets adultes et âgés par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

	Adultes (18-60 ans)			
Anticorps anti-HA	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=120	Séronégatif à l'inclusion N=46	Total N=120	Séronégatif à l'inclusion N=46
Taux de séroprotection (IC 95 %)	96 % (91-99)	98 % (88-100)	100 % (97-100)	100 % (92-100)
Rapport MGT (IC 95 %)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Séroconversion ou augmentation significative (IC 95 %)	88 % (81-93)	98 % (88-100)	95 % (89-98)	100 % (92-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres (MGT) post-/pré vaccination (IH)

	Sujets âgés (>60 ans)			
Anticorps anti-HA	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=117	Séronégatif à l'inclusion N=25	Total N=117	Séronégatif à l'inclusion N=25
Taux de séroprotection (IC 95 %)	73 % (64-80)	60 % (39-79)	88 % (81-93)	84 % (64-95)
Rapport MGT (IC 95 %)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Séroconversion ou augmentation significative (IC 95 %)	43 % (34-52)	60 % (39-79)	62 % (53-71)	84 % (64-95)

- Population pédiatrique

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/ H1N1v chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 17 ans mesurés par dosage IH après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Enfants et Adolescents (9-17 ans)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=88	Séronégatif à l'inclusion N=51	Total N=88	Séronégatif à l'inclusion N=51
Taux de séroprotection (IC 95 %)	97 % (90-99)	94 % (84-99)	99 % (94-100)	98 % (90-100)
Rapport MGT (IC 95 %)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Séroconversion ou augmentation significative (IC 95 %)	94 % (87-98)	94 % (84-99)	94 % (87-98)	98 % (90-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres (MGT) post-/pré vaccination (IH)

Les données sur les réponses à l'administration d'une deuxième dose après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des moyennes géométriques des titres (MGT) de 793 à 1065 (N=88) et une augmentation des MGT de 522 à 870 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=51).

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les enfants âgés de 3 à 8 ans par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Enfants (3-8 ans)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=70	Séronégatif à l'inclusion N=48	Total N=70	Séronégatif à l'inclusion N=48
Taux de séroprotection (IC 95 %)	100 % (95-100)	100 % (93-100)	100 % (95-100)	100 % (93-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	99 % (92-100)	100 % (93-100)	99 % (92-100)	100 % (93-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-/pré vaccination (IH)

Les données sur les réponses à l'administration d'une deuxième dose après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des moyennes géométriques des titres (MGT) de 319 à 702 (N=70) et une augmentation des MGT de 247 à 726 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=48).

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les enfants âgés de 12 à 35 mois par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Enfants (12-35 mois)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=66	Séronégatif à l'inclusion N=45	Total N=66	Séronégatif à l'inclusion N=45
Taux de séroprotection (IC 95 %)	100 % (95-100)	100 % (92-100)	100 % (95-100)	100 % (92-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	33 (21-51)	48 (29-79)	93 (54-159)	145 (88-238)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	100 % (95-100)	100 % (92-100)	100 % (95-100)	100 % (92-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-/pré vaccination (IH)

Les données sur les réponses à une deuxième dose administrée après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des MGT de 307 à 873 (N=66) et une augmentation des MGT de 243 à 733 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=45).

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les nourrissons âgés de 6 à 11 mois par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Nourrisson (6-11 mois)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=57	Séronégatif à l'inclusion N=37	Total N=57	Séronégatif à l'inclusion N=37
Taux de séroprotection (IC 95 %)	100 % (94-100)	100 % (91-100)	100 % (94-100)	100 % (91-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	21 (14-30)	32 (18-55)	128 (74-221)	274 (196-383)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	96 % (88-100)	100 % (91-100)	98 % (91-100)	100 % (91-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-/pré vaccination (IH)

Les données sur les réponses à une deuxième dose administrée après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des MGT de 274 à 1700 (N=57) et une augmentation des MGT de 162 à 1399 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=37).

Des informations supplémentaires sont disponibles à partir des études menées avec un vaccin de composition similaire à Focetria mais contenant un antigène dérivé des virus H5N1. Veuillez consulter l'Information sur le Produit du Vaccin contre la grippe pandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques obtenues avec le vaccin prototype (vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1) et avec un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF59C.1, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles d'efficacité, de toxicité à doses répétées et de toxicité pour la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Chlorure de potassium,
Phosphate monopotassique,
Phosphate disodique dihydraté,
Chlorure de magnésium hexahydraté,
Chlorure de calcium dihydraté,
Citrate de sodium,
Acide citrique,
Eau pour préparations injectables.

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml en seringue préremplie (verre de type I) muni d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle).
Boîtes de 1 et de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter délicatement avant emploi. Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Sienne, Italie.

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

12 aout 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Focetria, suspension injectable en récipient multidose
Vaccin grippal H1N1v (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

A/California/07/2009 (H1N1) - souche dérivée
utilisée NYMC X-181 7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivés sur œufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant:

squalène	9,75 milligrammes
polysorbate 80	1,175 milligrammes
trioléate de sorbitan	1,175 milligrammes

Excipients :

Thiomersal	0,05 milligrammes
------------	-------------------

Ceci est un récipient multidose.

Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Liquide blanc laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe due au le virus A(H1N1v) 2009 (voir rubrique 4.4).

Focetria doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les recommandations posologiques prennent en considération les données de sécurité et d'immunogénicité issues d'études cliniques chez des sujets sains.

Posologie :

Adultes (18-60 ans) :

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

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après une dose de Focetria H1N1v, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

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

Personnes âgées (>60 ans) :

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

Une deuxième dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans :

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

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après une dose de Focetria H1N1v dans les études cliniques, suggèrent qu'une seule dose unique pourrait être suffisante. Si une deuxième dose est administrée, un intervalle d'au moins trois semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

Enfants âgés de 6 à 35 mois :

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

Une augmentation de réponse immunitaire après l'administration d'une seconde dose de 0,5 ml trois semaines après la première dose a été observée.

Enfants âgés de moins de 6 mois :

Il n'y a pas de donnée disponible chez les enfants âgés de moins de 6 mois (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

Lorsque Focetria est utilisé pour la première dose, il est recommandé de terminer le schéma de vaccination avec Focetria H1N1v (voir rubrique 4.4).

L'administration d'une seconde dose doit prendre en considération les informations fournies dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

La vaccination doit être réalisée par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la région antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions anaphylactiques (c.-à-d. mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des composants ou aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)) présents dans ce vaccin.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce vaccin ne peut protéger que contre la grippe provoquée dues à des souches analogues à la souche A/California/07/2009 (H1N1).

L'administration de ce vaccin doit se faire avec précaution chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité connus (autres qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)).

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

L'administration du vaccin devra être reportée chez les sujets présentant une maladie fébrile sévère ou une infection aiguë.

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

Il n'y a pas de données concernant l'administration de Focetria 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.

Des cas de convulsion avec ou sans fièvre ont été rapportés chez des sujets vaccinés avec Focetria. La majeure part des convulsions fébriles se sont présentées dans la population pédiatrique. Certains cas ont été observés chez des sujets avec des antécédents d'épilepsie. Une attention particulière doit être portée envers les sujets souffrant d'épilepsie et le médecin doit informer ces sujets (ou les parents) de la possibilité de survenue de convulsions (voir rubrique 4.8).

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression endogène ou iatrogène peut être insuffisante.

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

Si une deuxième dose doit être administrée, il faut noter qu'il n'existe pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger Focetria avec d'autres vaccins H1N1v.

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

Focetria H1N1v peut être co-administré avec un vaccin anti-grippal saisonnier sans adjuvant. Les données relatives à la co-administration de Focetria H1N1v avec un vaccin sous-unité grippal saisonnier sans adjuvant administré à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans n'ont pas suggéré d'interférence dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Focetria.

La réponse immunitaire aux antigènes saisonniers était satisfaisante.

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

La même étude a démontré que l'administration préalable de vaccins saisonniers avec ou sans adjuvant, chez l'adulte ou la personne âgée, n'interfère pas avec la réponse immunitaire à Focetria. Par conséquent, les données indiquent que Focetria peut être co-administré avec des vaccins saisonniers sans adjuvant (par injections effectuées dans les bras opposés).

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Focetria avec d'autres vaccins.

Si une co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être effectuées sur des membres différents. Il est à noter que les événements indésirables peuvent être intensifiés.

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 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données de sécurité sont disponibles pour les femmes enceintes exposées au Focetria, particulièrement au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse. Les effets indésirables rapportés spontanément après la commercialisation, une étude interventionnelle et d'importantes études observationnelles ne suggèrent pas d'effets délétères directs ou indirects d'une exposition au Focetria sur la grossesse.

En outre, les données de vaccination issues des vaccins trivalents inactivés interpandémiques saisonniers sur des femmes enceintes n'indiquent pas d'effets indésirables pour le fœtus ou la mère attribuables au vaccin.

Les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et risques potentiels de l'administration du vaccin Focetria aux femmes enceintes, en tenant compte des recommandations officielles.

Allaitement

Focetria peut être administré chez les femmes qui allaitent.

Fécondité

Une étude sur l'animal avec un vaccin prototype H5N1 n'a pas montré d'effet toxique sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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 des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- Essais cliniques

Les événements indésirables rapportés sont mentionnés en fonction de la fréquence suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$),

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$),

Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$),

Très rares ($< 1/10\ 000$)

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

Adulte et sujet âgé

Dans un essai clinique, 131 adultes et 123 personnes âgées ont reçu deux doses de 7,5 µg de Focetria. Le profil de sécurité de Focetria était semblable à celui des vaccins prototypes H5N1. La plupart des réactions ont été légères et transitoires. L'incidence des symptômes, observée chez les sujets de plus de 60 ans, était généralement inférieure à celle observée dans le groupe de 18 à 60 ans.

Très fréquents : douleurs, induration et érythème, myalgie, céphalée, sueur, malaise et fatigue

Lors des essais cliniques menés avec différentes formulations (H5N3, H9N2 et H5N1), environ 3 400 personnes ont été exposées aux vaccins prototypes.

La plupart des réactions ont été légères et transitoires et qualitativement comparable à celle rapportée après injection de vaccins usuels contre la grippe saisonnière. Il est reconnu que l'effet de l'adjuvant visant à amplifier l'immunogénicité est associé à une fréquence légèrement accrue des réactions locales (principalement des douleurs légères) par comparaison aux vaccins grippaux classiques sans adjuvant. Les réactions ont été plus rares après la seconde injection qu'après la première.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques avec le vaccin prototype sont énumérés ci-dessous.

L'incidence des symptômes observés chez les sujets de plus de 60 ans a été inférieure à celle notée chez les sujets de 18 à 60 ans.

Troubles du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Rare : convulsions

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueur

Peu fréquent : urticaire

Rare : yeux gonflés

Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des tissus osseux

Très fréquent : myalgies

Fréquent : arthralgies

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausée

Troubles généraux et réactions au site d'administration

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

Fréquent : ecchymoses au point d'injection et fièvre

Peu fréquent : syndrome de type grippal

Rare : anaphylaxie

Les réactions fréquentes disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans

Essais cliniques avec Focetria H1N1v

Les données de sécurité après la première et la deuxième dose chez les enfants et les adolescents suggèrent un profil de sécurité comparable à celui rapporté avec la formulation du vaccin prototype H5N1.

Les événements indésirables survenus durant la semaine suivant la vaccination chez 87 enfants âgés de 3 à 8 ans et 95 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans ayant reçu une dose de 7,5 µg sont rapportés ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Enfants (3 à 8 ans)	N=87	N=85
Tout évènement indésirable	67 %	61 %
Local	56 %	49 %
Systémique	32 %	31 %
Fièvre ≥ 38 °C à 38,9 °C	3 %	1%
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	0 %	1 %
Fièvre ≥ 40 °C	0 %	0 %
Tout autre effet indésirable	13 %	15 %
Adolescents (9 à 17 ans)	N=95	N=94
Tout évènement indésirable	67%	55%
Local	60 %	49 %
Systémique	38 %	26 %
Fièvre ≥ 38 °C à 38,9 °C	2 %	1 %
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	0 %	0 %
Fièvre ≥ 40 °C	0 %	0%
Tout autre effet indésirable	11 %	9 %

Les données chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans suggèrent une légère diminution de la réactogénéicité après la deuxième dose sans augmentation des taux de fièvre.

Réaction très fréquentes rapportées chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans : Douleurs, induration et érythème, malaise, myalgies, céphalées et fatigue.

Les événements indésirables survenus au cours de la semaine suivant la vaccination chez 80 nourrissons âgés de 6 à 11 mois et 82 jeunes enfants âgés de 12 à 35 mois, ayant reçu une dose de 7,5 μ g sont rapportés ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Nourrissons (6 à 11 mois)	N=80	N=75
Tout effet indésirable	79 %	65 %
Local	44 %	29 %
Systémique	69 %	55 %
Fièvre ≥ 38 °C à 38,9 °C	9 %	6 %
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	2 %	4 %
Fièvre ≥ 40 °C	0 %	0 %
Tout autre effet indésirable	29 %	28 %
Jeunes enfants (12 à 35 mois)	N=82	N=81
Tout effet indésirable	70 %	70 %
Local	50 %	48 %
Systémique	55 %	44 %
Fièvre ≥ 38 °C à 38,9 °C	10 %	11 %
Fièvre 39 °C à 39,9 °C	4 %	1 %
Fièvre ≥ 40 °C	1 %	0 %
Tout autre effet indésirable	21 %	22 %

Les données chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois suggèrent une légère diminution de la réactogénéicité après la deuxième dose sans augmentation des taux de fièvre.

Réactions très fréquentes rapportées chez 233 nourrissons et jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois : sensibilité au site d'injection, érythème, irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhée et modification du comportement alimentaire.

L'induration était une réaction fréquente chez les jeunes enfants mais moins fréquente chez les nourrissons.

- Surveillance après commercialisation

Focetria H1N1v

En plus les événements indésirables rapportés lors des études cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés durant la surveillance après commercialisation de Focetria H1N1v :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphoadénopathie.

Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Faiblesse musculaire, douleurs aux extrémités.

Troubles respiratoires

Toux.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire ou rash non spécifique, angioedème

Troubles gastro-intestinaux

Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées.

Troubles du système nerveux

Céphalées, vertiges, somnolence, syncope. Troubles neurologiques telles que névralgie, paresthésie, convulsions et névrite.

Troubles du système immunitaire

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

En plus, de la surveillance après commercialisation des vaccins saisonniers trivalents dans toutes les tranches d'âge et avec le vaccin saisonnier trivalent avec adjuvant MF59, ayant une composition similaire à celle de Focetria (antigène de surface, inactivé, avec MF59C.1 comme adjuvant), dont l'utilisation a été autorisée chez les sujets de plus de 65 ans, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

Rares :

Thrombocytopénie transitoire.

Très rares :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire et érythème polymorphe exsudatif.

Troubles neurologiques, tels qu'encéphalomyélite et syndrome de Guillain-Barré.

Thiomersal :

Ce vaccin contient du thiomersal (un composé organomercurique) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité sont donc possibles (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins. vaccin grippal, code ATC : J07BB02

Efficacité et sécurité clinique

Les études cliniques avec Focetria H1N1v apportent actuellement :

- Les données de sécurité et d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une ou de deux doses de Focetria H1N1v à des enfants et des adolescents sains âgés de 6 mois à 17 ans et à des adultes sains, y compris des personnes âgées.

Les études cliniques dans lesquelles une formulation de Focetria contenant HA dérivé de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a été administrée au jour 1 et au jour 22 apportent:

- Des données de sécurité et d'immunogénicité chez des enfants et les adolescents sains, âgés de 6 mois à 17 ans et chez les adultes, y compris des personnes âgées.

Réponse immune à Focetria H1N1v

- Études chez l'adulte et les personnes âgées

Les résultats d'immunogénicité avec deux doses de 7,5 µg de vaccin Focetria H1N1v d'un essai clinique en cours chez des sujets adultes et âgés sont reportés ci-dessous.

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les sujets adultes et âgés par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Adultes (18-60 ans)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=120	Séronégatif à l'inclusion N=46	Total N=120	Séronégatif à l'inclusion N=46
Taux de séroprotection (IC à 95 %)	96 % (91-99)	98 % (88-100)	100 % (97-100)	100 % (92-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	17 (13-23)	44 (24-80)	23 (17-30)	75 (45-124)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	88 % (81-93)	98 % (88-100)	95 % (89-98)	100 % (92-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres (MGT) post/pré-vaccination (IH)

Anticorps anti-HA	Sujets âgés (>60 ans)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=117	Séronégatif à l'inclusion N=25	Total N=117	Séronégatif à l'inclusion N=25
Taux de séroprotection (IC à 95 %)	73 % (64-80)	60 % (39-79)	88 % (81-93)	84 % (64-95)
Rapport MGT (IC à 95 %)	4,02 (3,1-5,2)	5,48 (2,82-11)	6,85 (5,36-8,75)	18 (8,9-35)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	43 % (34-52)	60 % (39-79)	62 % (53-71)	84 % (64-95)

- Population pédiatrique

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 17 ans mesurés par dosage IH après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Enfants et Adolescents (9-17 ans)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=88	Séronégatif à l'inclusion N=51	Total N=88	Séronégatif à l'inclusion N=51
Taux de séroprotection (IC à 95 %)	97 % (90-99)	94 % (84-99)	99 % (94-100)	98 % (90-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	62 (38-100)	102 (60-170)	83 (54-127)	169 (122-235)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	94 % (87-98)	94 % (84-99)	94 % (87-98)	98 % (90-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres (MGT) post/pré-vaccination (IH)

Les données sur les réponses à l'administration d'une deuxième dose après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des moyennes géométriques des titres (MGT) de 793 à 1 065 (N=88) et une augmentation des MGT de 522 à 870 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=51).

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les enfants âgés de 3 à 8 ans par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Enfants (3-8 ans)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=70	Séronégatif à l'inclusion N=48	Total N=70	Séronégatif à l'inclusion N=48
Taux de séroprotection (IC à 95 %)	100 % (95-100)	100 % (93-100)	100 % (95-100)	100 % (93-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	37 (25-55)	50 (32-76)	81 (52-125)	146 (100-212)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	99 % (92-100)	100 % (93-100)	99 % (92-100)	100 % (93-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres (MGT) post/pré-vaccination (IH)

Les données sur les réponses à l'administration d'une deuxième dose après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des moyennes géométriques des titres (MGT) de 319 à 702 (N=70) et une augmentation des MGT de 247 à 726 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=48).

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les enfants âgés de 12 à 35 mois par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Enfants (12-35 mois)			
	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=66	Séronégatif à l'inclusion N=45	Total N=66	Séronégatif à l'inclusion N=45
Taux de séroprotection (IC 95 %)	100 % (95-100)	100 % (92-100)	100 % (95-100)	100 % (92-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	33 (21-51)	48 (29-79)	93 (54-159)	145 (88-238)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	100 % (95-100)	100 % (92-100)	100 % (95-100)	100 % (92-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-/pré vaccination (IH)

Les données sur les réponses à une deuxième dose administrée après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des MGT de 307 à 873 (N=66) et une augmentation des MGT de 243 à 733 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=45).

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1v chez les nourrissons âgés de 6 à 11 mois par inhibition de l'hémagglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

	Nourrisson (6-11 mois)			
Anticorps anti-HA	21 jours après 1 ^{ère} dose (jour 22)		21 jours après 2 ^{ème} dose (jour 43)	
	Total N=57	Séronégatif à l'inclusion N=37	Total N=57	Séronégatif à l'inclusion N=37
Taux de séroprotection (IC 95 %)	100 % (94-100)	100 % (91-100)	100 % (94-100)	100 % (91-100)
Rapport MGT (IC à 95 %)	21 (14-30)	32 (18-55)	128 (74-221)	274 (196-383)
Séroconversion ou augmentation significative (IC à 95 %)	96 % (88-100)	100 % (91-100)	98 % (91-100)	100 % (91-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-/pré vaccination (IH)

Les données sur les réponses à une deuxième dose administrée après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des MGT de 274 à 1 700 (N=57) et une augmentation des MGT de 162 à 1 399 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=37).

Des informations supplémentaires sont disponibles à partir des études menées avec un vaccin de composition similaire à Focetria mais contenant un antigène dérivé des virus H5N1. Veuillez consulter l'Information sur le Produit du Vaccin contre la grippe pandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques obtenues avec le vaccin prototype (vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1) et avec un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF59C.1, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles d'efficacité, de toxicité à doses répétées et de toxicité pour la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Chlorure de potassium,
Phosphate monopotassique,
Phosphate disodique dihydraté,
Chlorure de magnésium hexahydraté,
Chlorure de calcium dihydraté,
Citrate de sodium,
Acide citrique,
Thiomersal,
Eau pour préparations injectables.

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5,0 ml en flacon de 10 doses (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle). Boîtes de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Agiter délicatement le flacon multidose chaque fois avant de prélever une dose (0,5 ml) du vaccin dans une seringue. Le vaccin doit être amené à température ambiante avant l'utilisation.

Bien que Focetria en flacons multidoses contienne un conservateur qui inhibe la prolifération microbienne, il est de la responsabilité de l'utilisateur de minimiser le risque de contamination du flacon multidoses durant le prélèvement de chaque dose.

Enregistrer la date et l'heure de l'utilisation de la première dose sur l'étiquette du flacon.

Entre chaque utilisation, remettre le flacon multidose dans les conditions de conservation recommandées entre 2 ° et 8 C (36° et 46 F). Le flacon multidose doit être de préférence entièrement utilisé sous 24 heures.

Des données disponibles suggèrent que les flacons multidose pourraient être utilisés jusqu'à 72 heures après prélèvement de la première dose, même si une période de conservation aussi prolongée n'est pas l'option préférée.

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

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Sienne, Italie.

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

EU/1/07/385/004

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

12 aout 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

(Fabricant responsable des récoltes en masse du vaccin monovalent, avant filtration finale) :

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Sienne
Italie

(Fabricant responsable de la filtration finale des récoltes en masse du vaccin monovalent) :

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italie

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italie

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

- Le titulaire de l'AMM devra se mettre d'accord avec les états membres sur des mesures facilitant l'identification et la traçabilité du vaccin A/H1N1 administré à chaque sujet afin de minimiser les erreurs médicamenteuses et d'aider les sujets vaccinés et les professionnels de santé à notifier les réactions indésirables. Ceci peut inclure la mise à disposition par le titulaire de vignettes autocollantes comprenant le nom de marque et le numéro de lot, fournies avec chaque boîte de vaccin.
- Le titulaire de l'AMM devra se mettre d'accord avec les états membres sur les modalités permettant aux sujets vaccinés et aux professionnels de santé d'avoir un accès permanent aux informations mises à jour relatives à Focetria.
- Le Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur la mise à disposition d'une communication ciblée pour les professionnels de santé relative :
 - Au mode de préparation du vaccin avant administration.
 - A la nature des événements indésirables à notifier en priorité, c'est-à-dire, les réactions mettant en jeu le pronostic vital, les réactions sévères inattendues, les effets indésirables d'intérêt spécifiques (AESI).
 - Aux données minimales devant être transmises dans les rapports de sécurité individuels, y compris le nom de marque, le fabricant du vaccin et le numéro de lot, pour faciliter l'évaluation et l'identification du vaccin administré à chaque sujet.
 - Aux conditions de notification des réactions indésirables, si un système de notification spécifique a été mis en place.

- **Libération Officielle des Lots**

Conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/EC modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'état ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance présentée dans le module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance et le plan de suivi d'efficacité, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.>

PSURs

Le cycle du PSUR du médicament doit suivre un cycle semestriel sous réserve de l'avis du CHMP.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EN CARTON POUR SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Focetria, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal H1N1v (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

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

Une dose de 0,5 ml contient : Composants actifs : Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivés sur œufs, avec adjuvant MF59C.1, de la souche :

A/California/07/2009 (H1N1) - souche dérivée
utilisée NYMC X-181

7,5 microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant : huile de MF59C.1 en émulsion aqueuse contenant du squalène, comme phase huileuse, stabilisé par du polysorbate 80 et du trioléate de sorbitan dans un tampon citrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, citrate de sodium, acide citrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

1 seringue préremplie unidosée de 0,5 ml
10 seringues préremplies unidosées de 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Avertissement : ne pas injecter par voie intravasculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter délicatement avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément aux exigences locales.

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

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 - Sienne, Italie.

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

EU/1/07/385/001
EU/1/07/385/002

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EN CARTON POUR FLACON DE 10 DOSES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Focetria, suspension injectable en récipient multidose
Vaccin grippal H1N1v (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

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

Une dose de 0,5 ml contient : Composants actifs : Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivés sur œufs, avec adjuvant MF59C.1, de la souche :

A/California/07/2009 (H1N1) - souche dérivée
utilisée NYMC X-181

7,5 microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant : huile de MF59C.1 en émulsion aqueuse contenant du squalène, comme phase huileuse, stabilisé par du polysorbate 80 et du trioléate de sorbitan dans un tampon citrate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, citrate de sodium, acide citrique, thiomersal, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Flacons
10 x 10 doses de 0,5 ml de vaccin (5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Avertissement : ne pas injecter par voie intravasculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter délicatement avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément aux exigences locales.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 - Sienne, Italie.

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

EU/1/07/385/004

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

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

ETIQUETTE POUR SERINGUE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Focetria suspension injectable
Vaccin grippal H1N1v
Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter avant emploi.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.
Novartis V&D S.r.l.

Ce médicament n'est plus autorisé

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

ETIQUETTE POUR FLACON DE 10 DOSES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Focetria suspension injectable
Vaccin grippal H1N1v
Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter délicatement avant emploi.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Flacon multidose (5 ml)

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.
Novartis V&D S.r.l.

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Focetria, suspension injectable

Vaccin grippal H1N1v (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

Veillez lire attentivement 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.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?:

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

1. Qu'est-ce que FOCETRIA et dans quel cas est-il utilisé ?

Focetria est un vaccin pour prévenir la grippe due au virus A(H1N1v) 2009.

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir FOCETRIA ?

Vous ne devez pas recevoir Focetria :

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de Focetria (ils sont listés à la fin de cette notice) ou à tout autre composant pouvant être présent à l'état de traces tel que : œuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, kanamycine et sulfate de néomycine (antibiotiques) ou bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB). Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.

Avertissements et précautions

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

Faites attention avec Focetria :

- si vous avez présenté une réaction allergique autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital à un composant contenu du vaccin, au thiomersal (uniquement pour la présentation multidose) à l'œuf et aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, à la kanamycine et au sulfate de néomycine (antibiotiques) ou au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB), (voir rubrique 6. Informations supplémentaires).
- Si vous avez une infection sévère 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 Focetria.

- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Focetria, les résultats de ces tests pourraient être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Focetria.

Le médecin doit vous informer de la possibilité d'avoir des convulsions, en particulier si vous avez des antécédents d'épilepsie.

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

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

Autres médicaments et Focetria

Informez votre médecin ou infirmier/ière si prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez reçu récemment tout autre vaccin. Focetria peut être administré en même temps que certains vaccins contre la grippe saisonnière sans adjuvant par injections effectuées dans membres opposés.

Il n'existe pas de données sur l'administration de Focetria en même temps que d'autres vaccins. Cependant, si cela ne peut être évité, l'autre vaccin devra être administré dans un autre membre. Dans de tels cas, vous devez savoir que les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus intenses.

Grossesse et allaitement

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, ou si pensez l'être ou bien si vous envisagez de l'être. Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous devez recevoir Focetria en tenant compte des recommandations officielles basées sur les effets indésirables rapportés après commercialisation au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse. Le vaccin peut être utilisé lorsque vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Focetria contient

Ce vaccin en flacon multidose contient du thiomersal, comme conservateur, et il peut entraîner une réaction allergique. Informez-en votre médecin si vous êtes allergique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) et moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose de 0,5 ml, en d'autres termes, il est essentiellement exempt de sodium et de potassium.

3. Comment recevrez-vous FOCETRIA

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

Le vaccin sera injecté dans le muscle (habituellement dans le haut du bras).

Adultes :

Une dose (0,5 ml) du vaccin vous sera administrée.

Les données cliniques suggèrent qu'une seule injection pourrait être suffisante.

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

Personnes âgées :

Un dose (0,5 ml) du vaccin et une deuxième dose de 0,5 ml au moins trois semaines plus tard.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Enfant et adolescent âgés de 3 à 17 ans :

Vous ou votre enfant recevrez une dose de 0,5 ml de vaccin.

Les données cliniques disponibles suggèrent qu'une seule injection peut être suffisante.

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

Enfant âgés de 6 mois à 35 mois :

Vous ou votre enfant recevrez une dose de 0,5 ml de vaccin.

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

Enfant âgés de moins de 6 mois :

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

Lorsque Focetria est administré en première dose, il est recommandé d'utiliser Focetria (et non pas un autre vaccin contre H1N1v) soit terminer le schéma de vaccination.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Des réactions allergiques, conduisant dans de rares cas à un choc, peuvent survenir suite à la vaccination. Les médecins connaissent ce risque et disposent de traitements d'urgence pour réagir face à ces situations.

Dans les études cliniques avec le vaccin, la plupart des effets indésirables a été de nature modérée et de courte durée. Les effets indésirables sont généralement semblables à ceux observés avec le vaccin grippal saisonnier.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont survenus avec Focetria dans des études cliniques menées sur l'adulte, y compris le sujet âgé :

Très fréquents (affecte plus de 1 personne sur 10) :

Douleur, induration de la peau au site d'injection, rougeur au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleurs musculaires, maux de tête, sueur, fatigue, malaise, et frissons.

Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100) :

Echymoses au site d'injection, fièvre et nausées.

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

Symptômes analogues à ceux de la grippe

Rare (affecte 1 à 10 personnes sur 10 000) :

Convulsion, yeux gonflés et anaphylaxie

Ces effets secondaires disparaissent généralement sans traitement en 1 à 2 jours. S'ils persistent, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

Effets secondaires observés chez l'enfant lors d'études cliniques

Une étude clinique a été menée avec le même vaccin chez l'enfant. Les effets indésirables rapportés très fréquemment chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois par dose ont été l'irritabilité, des pleurs inhabituels, une somnolence, des diarrhées et une modification du comportement alimentaire. Parmi les adolescents, les effets très fréquents ont été : transpiration, nausées et frissons. Les réactions très fréquentes rapportées chez les enfants et adolescents étaient douleurs, induration et érythème de la peau au niveau du site d'injection, malaise, douleurs musculaires céphalées et fatigue.

Autres effets secondaires

Les effets indésirables cités ci dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination Focetria.

Réactions cutanées généralisées incluant démangeaisons, urticaire, rash ou gonflement de la peau ou des muqueuses.

Troubles intestinaux comme nausées, vomissement, douleurs abdominales et diarrhées.

Céphalées, sensation vertigineuse, somnolence, évanouissements.

Troubles neurologiques comme fortes douleurs lancinantes ou vibrantes le long d'un ou plusieurs nerfs, picotements, crise d'épilepsie et névrite (inflammation des nerfs).

Gonflement des ganglions lymphatiques, palpitations, faiblesse, douleurs aux extrémités et toux.

Réactions allergiques avec possible souffle court, respiration difficile, gonflement de la gorge ou conduisant à une baisse sévère de la pression artérielle laquelle, si non traitée, peut conduire à un choc.

Les médecins sont à connaissance de cette possibilité et disposent des traitements d'urgence à utiliser en de tels cas.

Les données chez les enfants et les adolescents suggèrent une légère diminution de la réactogénicité après une deuxième dose de vaccin, sans augmentation des taux de fièvre.

En outre, les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec des vaccins avec ou sans adjuvant, administrés en routine chaque année pour prévenir de la grippe. Ces effets indésirables peuvent survenir avec Focetria.

Rare :

Basse numération plaquettaire qui peut entraîner des saignements ou des ecchymoses.

Très rares :

Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant se traduire par des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau du rein) érythème exsudatif multiforme.

Troubles neurologiques tels que encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), névrite (inflammation des nerfs) et un type de paralysie connue sous le nom de syndrome de Guillain-Barré.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver FOCETRIA

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

Ne pas utiliser Focetria après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Ne pas congeler.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Focetria

- La substance active est :
Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)* de la souche : A/California/07/2009 (H1N1) - souche dérivée utilisée NYMC X-181 7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml
- * cultivés sur œufs
- ** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine
- Adjuvant :
Le vaccin contient un « adjuvant » (MF59C.1) pour stimuler une meilleure réponse. MF59C.1 est une émulsion huile/eau contenant 9,75 mg de squalène, 1,175 mg de polysorbate 80 et 1,175 mg du trioléate de sorbitan dans un tampon citrate. Les quantités sont exprimées pour une dose de vaccin de 0,5 ml.
- Les autres composants sont :
Les autres composants sont : thiomersal (flacon multidose uniquement), chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, citrate de sodium, acide citrique et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Focetria et contenu de l'emballage extérieur

Focetria est un liquide blanc laiteux.

Il est fourni en tant que :

- Seringue prête à l'emploi contenant une dose unique de 0,5 ml, injectable ;
- Flacon contenant dix doses de 0,5 ml chacune, injectables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1 – Sienne

Italie.

Fabricant

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria

53018 Rosia

Sovicille (SI)

Italie.

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

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

Les informations suivantes sont uniquement destinées aux médecins ou aux professionnels de santé :

Instructions pour l'administration du vaccin :

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Seringue pré-remplie :

Seringue prête à l'emploi contenant une dose unique de 0,5 ml, injectable :

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agitez délicatement avant l'emploi.

Flacon multidose :

Flacon contenant dix doses de 0,5 ml chacune, injectables :

Agitez délicatement le flacon multidose chaque fois avant de prélever une dose (0,5 ml) du vaccin dans une seringue. Avant administration le vaccin prélevé doit être amené à température ambiante.

Bien que Focetria en flacons multidoses contienne un conservateur qui inhibe la prolifération microbienne, il est de la responsabilité de l'utilisateur de minimiser le risque de contamination du flacon multidoses durant le prélèvement de chaque dose.

Enregistrer la date et l'heure de l'utilisation de la première dose sur l'étiquette du flacon.

Entre chaque utilisation, remettre le flacon multidose dans les conditions de conservation recommandées entre 2 ° et 8 C (36° et 46 F). Le flacon multidose doit être de préférence entièrement utilisé sous 24 heures.

Des données disponibles suggèrent que les flacons multidose pourraient être utilisés jusqu'à 72 heures après prélèvement de la première dose, même si une période de conservation aussi prolongée n'est pas l'option préférée.

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant Focetria, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Compte tenu des résultats d'une étude observationnelle menée sur plus de 2 000 femmes enceintes, concernant l'utilisation du Focetria chez la femme enceinte, la vaccination antigrippale (H1N1) avec Focetria ne semble pas être associée à un risque accru d'issues défavorables de la grossesse, particulièrement au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse. Par conséquent, il est conseillé de modifier la formulation du RCP stipulant actuellement qu'il existe des données cliniques disponibles limitées chez la femme enceinte, afin qu'elle reflète les informations désormais disponibles.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant l'utilisation de Focetria pendant la grossesse, le PRAC a considéré que les modifications apportées aux informations sur le produit étaient garanties. Le CHMP accepte les conclusions scientifiques apportées par le PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au Focetria, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant la substance active vaccin grippal H1N1v (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant) est favorable sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soit modifié.

Ce médicament n'est plus autorisé