

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, suspension pour pulvérisation nasale
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (vivant atténué, nasal)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,2 ml) contient :

Virus* grippal réassorti (vivant atténué) de la souche suivante** :

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136) $10^{7,0\pm 0,5}$ UFF ***

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

** produite sur cellules Vero par technologie de génétique inverse. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

*** unités formant foyer

Ce vaccin est conforme à la recommandation de l'OMS et à la décision de l'UE en cas de situation pandémique.

Le vaccin peut contenir des résidus des substances suivantes : protéines d'œuf (ex : ovalbumine) et gentamicine. La quantité maximale d'ovalbumine est inférieure à 0,024 microgrammes par dose de 0,2 ml (0,12 microgrammes par ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour pulvérisation nasale

La suspension est incolore à jaune pâle, limpide à opalescente d'un pH d'environ 7.2. De petites particules blanches peuvent être présentes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée chez les enfants et adolescents âgés de 12 mois à moins de 18 ans.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants et adolescents âgés de 12 mois à moins de 18 ans

0,2 ml (0,1 ml administré dans chaque narine).

Deux doses sont recommandées pour tous les enfants et adolescents. La seconde dose devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

Enfants âgés de moins de 12 mois

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 mois, pour des raisons de sécurité liées à l'augmentation des taux d'hospitalisation et d'épisodes de sifflements dans cette population (voir rubrique 4.8).

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie nasale.

Ne pas injecter Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est administré en une dose répartie dans chaque narine. Après avoir administré la moitié de la dose dans une narine, administrer l'autre moitié de la dose dans l'autre narine immédiatement ou dans un court délai. Le patient peut respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.

Pour les instructions concernant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (ex : gélatine), ou à la gentamicine (traces de résidus possibles), aux œufs ou aux protéines de l'œuf (ex : ovalbumine). Cependant, en cas de pandémie, il peut être justifié d'administrer ce vaccin, à condition qu'un équipement médical de réanimation soit disponible immédiatement en cas de besoin.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

L'administration de ce vaccin à des personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux résidus à l'état de traces (gentamicine, œufs ou protéines de l'œuf, ovalbumine) doit faire l'objet de précautions. Il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance, afin de prendre en charge une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité suite à l'administration du vaccin.

Il n'existe aucune donnée concernant l'administration de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans recevant un traitement par salicylés. En raison de l'association du syndrome de Reye avec les salicylés et l'infection par un virus de la grippe de type sauvage, les professionnels de santé doivent évaluer les avantages et risques potentiels relatifs à l'administration du vaccin en cas de pandémie (voir rubrique 4.5).

La réponse immunitaire chez les patients présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis peut être insuffisante.

Il n'existe aucune donnée chez les personnes présentant un déficit immunitaire significatif. En cas de pandémie, les professionnels de santé doivent évaluer les avantages et risques potentiels relatifs à l'administration du vaccin, ainsi que les alternatives possibles, chez les enfants et adolescents présentant un déficit immunitaire significatif en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseurs tels que : une leucémie aiguë ou chronique, un lymphome, une infection symptomatique par le VIH, une immunodéficience cellulaire et la prise de corticoïdes à fortes doses.

La tolérance de Vaccin grippal vivant atténué (LAIV) saisonnier chez les enfants présentant un asthme sévère ou une respiration sifflante en cours n'a pas fait l'objet d'études cliniques adaptées. Les professionnels de santé doivent évaluer les avantages et risques potentiels relatifs à l'administration de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca à ces personnes.

Dans une étude menée avec Vaccin grippal vivant atténué trivalent (T/LAIV), une augmentation de l'incidence médicalement significative de respirations sifflantes a été observée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois (voir rubrique 4.8).

Il convient d'informer les personnes vaccinées que Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. L'excrétion du virus vaccinal H5N1 chez les adultes a été extrêmement limitée. Les études cliniques avec Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 1 à 2 jours après la vaccination. Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal grippal doit être mis en balance avec le risque de contracter et de transmettre un virus grippal de type sauvage.

Il est conseillé de ne pas administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca aux personnes sous traitement par des antiviraux contre la grippe dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement antiviral contre la grippe.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez les enfants souffrant de malformations cranio-faciales non corrigées.

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

Ne pas administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans recevant un traitement par salicylés (voir rubrique 4.4). Ne pas utiliser les salicylés chez les enfants et les adolescents dans les 4 semaines suivant la vaccination, sauf indication médicale contraire. En effet, des cas de syndrome de Reye ont été rapportés suite à l'utilisation de salicylés au cours d'une infection par un virus de la grippe de type sauvage.

La co-administration de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca avec des vaccins inactivés ou avec le vaccin saisonnier Fluenz Tetra n'a pas été étudiée.

Des données concernant la co-administration du vaccin grippal vivant atténué trivalent (T/LAIV) par voie intranasale et de vaccins vivants atténués (le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), le vaccin contre la varicelle, ainsi que le vaccin oral poliomyélitique) sont disponibles et suggèrent que l'administration concomitante de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca avec ces vaccins vivants peut être acceptable.

Les antiviraux contre la grippe pouvant potentiellement diminuer l'efficacité en vie réelle de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, il est conseillé de ne pas administrer le vaccin dans les

48 heures suivant l'arrêt du traitement antiviral contre la grippe. L'administration d'antiviraux contre la grippe dans les deux semaines suivant la vaccination peut affecter la réponse au vaccin.

Si des antiviraux contre la grippe et Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sont administrés de manière concomitante, il convient d'envisager une seconde vaccination en fonction de l'évaluation clinique du patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez la femme enceinte.

Il existe peu de données sur l'utilisation du vaccin T/LAIV et du vaccin saisonnier Fluenz Tetra chez la femme enceinte. Les données chez 138 femmes enceintes pour lesquelles une administration du vaccin T/LAIV saisonnier était enregistrée dans une base de données américaine de compagnies d'assurance n'indiquent pas d'issues défavorables significatives pour la mère.

Dans plus de 300 cas enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance AstraZeneca, rapportant une administration du vaccin chez la femme enceinte, aucune complication maternelle ou fœtale n'a été observée.

De même, sur 113 cas rapportés issus du VAERS relatifs à l'administration par voie intranasale du vaccin vivant atténué monovalent(H1N1) 2009 AstraZeneca chez des femmes enceintes issus du VAERS, aucune caractéristique inhabituelle de complication de la grossesse ou de l'évolution fœtale n'a été observée.

Les études de toxicité sur le développement menées chez l'animal et portant sur les vaccins T/LAIV et Fluenz Tetra n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction. Les données post-commercialisation d'administration par inadvertance des vaccins saisonniers pendant la grossesse sont plutôt rassurantes.

Les professionnels de santé doivent évaluer les avantages et risques potentiels relatifs à l'administration de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca aux femmes enceintes.

Allaitement

On ne sait pas si Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, sachant que certains virus sont excrétés dans le lait maternel, le vaccin ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les éventuels effets de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sur la fertilité masculine et féminine.

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

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'évaluation du profil de tolérance de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est basée sur un nombre limité de sujets adultes.

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca était comparable au profil de tolérance des vaccins saisonniers T/LAIV et Fluenz Tetra (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

Les études cliniques ont évalué l'incidence des effets indésirables chez 59 adultes âgés de 18 à 49 ans recevant au moins une dose de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca. Des données supplémentaires ont été obtenues chez 289 adultes inclus dans des études de vaccins candidats pour 7 sous-types supplémentaires de grippe et chez 240 adultes et 259 enfants inclus dans des études du vaccin monovalent pandémique H1N1 2009.

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques réalisées avec Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez des adultes sains ont été les céphalées (25,4 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (10,2 %).

Population pédiatrique

Liste des effets indésirables

D'après les études cliniques et les études de surveillance post-commercialisation du T/LAIV et de Fluenz Tetra chez plus de 110 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, les fréquences des effets indésirables sont rapportées comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité (y compris œdème facial, urticaire et, très rarement, réactions anaphylactiques)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : diminution de l'appétit

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquent : congestion nasale/rhinorrhée

Peu fréquent : épistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : malaise

Fréquent : fièvre

Description d'effets indésirables sélectionnés

Enfants âgés de moins de 12 mois

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 mois (voir rubrique 4.2). La tolérance et l'efficacité du vaccin n'ont pas été établies dans cette population. Aucune donnée n'est disponible.

Dans une étude clinique contrôlée du T/LAIV versus un vaccin grippal injectable trivalent (MI-CP111), une augmentation du nombre d'hospitalisations (toutes causes confondues) a été observée dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose du vaccin, chez les enfants âgés de 6 à 11 mois (6,1 % avec le T/LAIV contre 2,6 % avec le vaccin grippal injectable). La plupart des hospitalisations étaient dues à des infections des voies respiratoires et gastro-intestinales et sont survenues plus de 6 semaines après la vaccination. Le taux d'hospitalisations n'a pas augmenté chez les patients âgés de 12 mois et plus ayant reçu le T/LAIV et les taux chez les nourrissons et les enfants âgés de 12 à 23 mois ont été de 3,2 % avec le T/LAIV contre 3,5 % avec le vaccin grippal injectable.

Sifflement chez les enfants âgés de moins de 24 mois

Dans la même étude, une augmentation de la fréquence des épisodes de sifflement sur 42 jours a été observée chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 23 mois (5,9 % avec le T/LAIV contre 3,8 % avec le vaccin grippal injectable). Les taux correspondants pour les nourrissons et les enfants âgés de 12 à 23 mois ont été de 5,4 % et 3,6 % avec respectivement le T/LAIV et le vaccin grippal injectable. Un total de 20 sujets (12 avec le T/LAIV, 0,3 % ; 8 avec le vaccin grippal injectable, 0,2 %) ont été hospitalisés en lien avec un sifflement médicalement significatif. Aucun décès n'a résulté de ces événements et aucun des enfants hospitalisés n'a eu besoin d'une ventilation mécanique ou d'une admission en unité de soins intensifs. La fréquence des épisodes de sifflement n'a pas augmenté chez les patients âgés de plus de 24 mois ayant reçu le T/LAIV.

Pathologies chroniques

Bien que la tolérance du T/LAIV chez les enfants et adolescents atteints d'un asthme léger à modéré ait été établie, les données chez les enfants atteints d'autres maladies pulmonaires ou de maladies cardiovasculaires, rénales ou métaboliques chroniques sont limitées.

Dans une étude (D153-P515) chez des enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans (T/LAIV saisonnier : n = 1 114, vaccin grippal injectable saisonnier : n = 1 115), aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes de traitement en termes d'incidence d'exacerbations de l'asthme, de débit expiratoire de pointe moyen, de scores de symptômes de l'asthme ou de réveil nocturne. L'incidence des sifflements dans les 15 jours suivant la vaccination était inférieure dans le groupe vacciné par le T/LAIV par rapport à celui ayant reçu le vaccin inactivé saisonnier (19,5 % vs 23,8 %, p = 0,02).

Dans une étude (AV010) chez des enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans atteints d'asthme modéré à sévère (T/LAIV saisonnier : n = 24, placebo : n = 24), le critère de tolérance principal, l'évolution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en pourcentage de la normale prédite mesuré avant et après la vaccination, ne différait pas entre les bras de traitement.

Autres populations particulières :

Sujets immunodéprimés

Dans l'ensemble, le profil de tolérance du T/LAIV chez un nombre limité de sujets séronégatifs pour le VIH et légèrement à modérément immunodéprimés, de sujets avec une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique ou de sujets atteints de cancer (tumeurs solides et hémopathies malignes) a été comparable à celui observé chez les sujets sains et n'indique aucun effet délétère. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets sévèrement immunodéprimés (voir rubrique 4.4). En cas de pandémie, l'utilisation de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez les sujets légèrement à modérément immunodéprimés pourra être envisagée après avoir mis en balance les bénéfices attendus et les risques potentiels pour chaque sujet.

Expérience post-commercialisation avec le T/LAIV saisonnier

De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré et d'exacerbation des symptômes du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) ont également été observés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'administration d'une dose plus élevée que recommandée de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca n'a pas été signalée chez le faible nombre de sujets ayant reçu le vaccin au cours des études cliniques pré-AMM. D'après l'expérience acquise avec le vaccin antigrippal saisonnier vivant atténué, l'administration d'une dose supérieure à la dose recommandée devrait entraîner un profil d'effets indésirables comparable à celui observé avec la dose recommandée de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins grippaux, vivants atténués ; code ATC : J07BB03

La souche du virus grippal de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est (a) *adaptée au froid (ca)* ; (b) *thermosensible (ts)* ; et (c) *atténuée (att)*. Le virus doit infecter les cellules qui tapissent le rhinopharynx de la personne vaccinée et s'y répliquer pour induire une immunité protectrice.

Études cliniques

Cette rubrique décrit l'expérience clinique observée dans trois études pivots conduites avec Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez des adultes. Par ailleurs, les études conduites avec le vaccin grippal pandémique LAIV H1N1 2009 de AstraZeneca et avec le T/LAIV saisonnier sont également prises en compte car tous ces vaccins sont fabriqués selon le même procédé, ils sont administrés par la même voie et ils ont été principalement étudiés chez des sujets naïfs.

Études pédiatriques

Vaccin grippal pandémique LAIV H1N1 chez les enfants âgés de 2 à 17 ans

Dans l'étude clinique MI-CP217, la tolérance et l'immunogénicité descriptive d'un vaccin grippal vivant atténué monovalent (dérivé de la souche A/California/7/2009) développé pour la pandémie de grippe H1N1 de 2009 ont été évaluées chez un total de 326 sujets randomisés (259 sujets vaccin monovalent ; 65 sujets placebo) et 324 sujets ont reçu une dose du produit expérimental. Parmi ces sujets, 319 ont reçu une seconde dose (256 sujets vaccin monovalent ; 63 sujets placebo).

Chez les enfants, quel que soit leur statut sérologique à l'inclusion, le taux de séroréponse après avoir reçu le vaccin monovalent a été de 7,8 % et 11,1 % respectivement à J15 et J29 et de 32,0 % à J57. Chez les enfants ayant reçu le placebo, quel que soit leur statut sérologique à l'inclusion, le taux de séroréponse a été de 6,3 % à J15 et J29 et de 14,5 % à J57. Les taux de séroréponse ont été légèrement plus élevés chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Dans une étude de surveillance conduite par les CDC des États-Unis (Griffin et coll., 2011), l'efficacité en vie réelle du vaccin grippal pandémique LAIV H1N1 chez les enfants âgés de 2 à 9 ans a été estimée à 81,9 % (IC à 95 % : 13,6, 96,2).

Efficacité du T/LAIV

Les données d'efficacité du T/LAIV sur la population pédiatrique proviennent de 9 études contrôlées menées chez plus de 20 000 nourrissons, enfants, et adolescents, sur 7 saisons grippales. Quatre études contrôlées versus placebo incluaient une deuxième vaccination au cours de la seconde saison. Le T/LAIV a montré sa supériorité sur le vaccin grippal injectable dans 3 études contrôlées. Pour un résumé des résultats en termes d'efficacité sur la population pédiatrique, voir les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 Efficacité du T/LAIV dans les études pédiatriques contrôlées versus placebo

Numéro de l'étude	Région	Tranche d'âge ^a	Nombre de participants à l'étude ^b	Saison grippale	Efficacité (IC à 95 %) ^c Souches antigéniquement apparentées	Efficacité (IC à 95 %) ^c Quelle que soit la souche
D153-P502	Europe	6 à 35 M	1 616	2000-2001	85,4 % (74,3 ; 92,2)	85,9 % (76,3 ; 92,0)
			1 090	2001-2002	88,7 % (82,0 ; 93,2)	85,8 % (78,6 ; 90,9)
D153-P504	Afrique, Amérique latine	6 à 35 M	1 886	2001	73,5 % (63,6 ; 81,0) ^d	72,0 % (61,9 ; 79,8) ^d
			680	2002	73,6 % (33,3 ; 91,2)	46,6 % (14,9 ; 67,2)
D153-P513	Asie/Océanie	6 à 35 M	1 041	2002	62,2 % (43,6 ; 75,2)	48,6 % (28,8 ; 63,3)
D153-P522	Europe, Asie/Océanie, Amérique latine	11 à 24 M	1 150	2002-2003	78,4 % (50,9 ; 91,3)	63,8 % (36,2 ; 79,8)
D153-P501	Asie/Océanie	12 à 35 M	2 764	2000-2001	72,9 % (62,8 ; 80,5)	70,1 % (60,9 ; 77,3)
			1 265	2001-2002	84,3 % (70,1 ; 92,4) ^e	64,2 % (44,2 ; 77,3) ^e
AV006	États-Unis	15 à 71 M	1 259	1996-1997	93,4 % (87,5 ; 96,5)	93,4 % (87,5 ; 96,5)
			1 358	1997-1998	100 % (63,1 ; 100)	87,1 % (77,7 ; 92,6) ^f

^aM = mois

^bNombre de participants à l'étude pour une analyse de l'efficacité sur la première ou la deuxième année.

^cRéduction de la maladie grippale confirmée par culture comparativement au placebo.

^dLes données présentées pour l'essai clinique D153-P504 s'appliquent aux sujets ayant reçu deux doses du vaccin à l'étude ou du placebo. Chez les sujets n'ayant pas été précédemment vaccinés et ayant reçu une dose la première année, l'efficacité était de 57,7 % (IC à 95 % : 44,7 ; 67,9) vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées et de 56,3 % (IC à 95 % : 43,1 ; 66,7) vis-à-vis de toutes les souches, corroborant ainsi la nécessité de deux doses de vaccin chez les enfants n'ayant pas été vaccinés précédemment.

^eChez les participants à l'étude ayant reçu 2 doses la première année et un placebo la deuxième année, l'efficacité au cours de la seconde année a été de 56,2 % (IC à 95 % : 30,5 ; 72,7) vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées et de 44,8 % (IC à 95 % : 18,2 ; 62,9) vis-à-vis de toutes les souches, dans l'essai D153-P501, corroborant ainsi la nécessité d'une nouvelle vaccination lors de la deuxième saison.

^fLa souche principale circulante était antigéniquement différente de la souche H3N2 présente dans le vaccin ; l'efficacité comparée avec la souche non antigéniquement apparentée à A/H3N2 était de 85,9 % (IC à 95 % : 75,3 ; 91,9).

Tableau 2 Efficacité relative du T/LAIV dans les études pédiatriques contrôlées versus un vaccin grippal injectable

Numéro de l'étude	Région	Tranche d'âge ^a	Nombre de participants à l'étude	Saison grippale	Efficacité relative (IC à 95 %) ^b Souches antigéniquement apparentées	Efficacité relative (IC à 95 %) ^b Quelle que soit la souche
MI-CP11 1	États-Unis, Europe, Asie/Océanie	6 à 59 M	7 852	2004-2005	44,5 % (22,4 ; 60,6) de cas en moins par rapport au vaccin injectable	54,9 % (45,4 ; 62,9) ^c de cas en moins par rapport au vaccin injectable
D153-P5 14	Europe	6 à 71 M	2 085	2002-2003	52,7 % (21,6 ; 72,2) de cas en moins par rapport au vaccin injectable	52,4 % (24,6 ; 70,5) ^d de cas en moins par rapport au vaccin injectable
D153-P5 15	Europe	6 à 17 A	2 211	2002-2003	34,7 % (3,9 ; 56,0) de cas en moins par rapport au vaccin injectable	31,9 % (1,1 ; 53,5) de cas en moins par rapport au vaccin injectable

^aM = mois. A = années. Tranche d'âge telle que décrite dans le protocole de l'étude.

^bRéduction de la maladie grippale confirmée par culture comparativement au vaccin grippal injectable.

^cLe T/LAIV est associé à 55,7 % (39,9 ; 67,6) de cas en moins par rapport au vaccin grippal injectable sur 3 686 nourrissons et enfants âgés de 6 à 23 mois et 54,4 % (41,8 ; 64,5) de cas en moins, sur 4 166 enfants âgés de 24 à 59 mois.

^dLe T/LAIV est associé à 64,4 % (1,4 ; 88,8) de cas en moins par rapport au vaccin grippal injectable sur 476 nourrissons et enfants âgés de 6 à 23 mois et 48,2 % (12,7 ; 70,0) de cas en moins, sur 1 609 enfants âgés de 24 à 71 mois.

Vaccin P/LAIV H5N1

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention de la grippe. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Études sur la population adulte

Adultes âgés de 18 à 49 ans

Dans l'étude clinique CIR 217, la tolérance, l'infectivité et l'immunogénicité d'un vaccin vivant atténué dérivé de la souche grippale A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) ont été évaluées chez 21 sujets ayant reçu une dose infectieuse en culture tissulaire médiane (DICT₅₀) de 10^{6,7}, 18 de ces sujets recevant une seconde dose 4 à 8 semaines plus tard. Vingt-et-un sujets supplémentaires ont reçu une dose du virus vaccinal de 10^{7,5} DICT₅₀, 19 de ces sujets recevant une seconde dose 4 à 8 semaines plus tard. Après l'administration de 1 ou 2 doses de 10^{6,7} DICT₅₀ du vaccin, des séroréponses d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) et IgA ont été détectées chacune chez 10 % des sujets et des réponses

IgA ont été détectées dans le lavage nasal de 24 % des sujets. Après l'administration de 1 ou 2 doses de $10^{7.5}$ DICT₅₀ du vaccin, des séroréponses IHA et IgA ont été détectées chacune chez 10 % et 52 % des sujets et des réponses IgA ont été détectées dans le lavage nasal de 19 % des sujets.

Dans l'étude clinique CIR 239, la tolérance, l'infectivité et l'immunogénicité d'un vaccin vivant atténué dérivé de la souche grippale A/Hong Kong/213/2003 (H5N1) ont été évaluées chez 17 sujets en isolement ayant reçu une dose de $10^{7.5}$ DICT₅₀ du vaccin par voie intranasale, 16 de ces sujets recevant une seconde dose 4 à 8 semaines plus tard. Des réponses IHA n'ont été détectées chez aucun des sujets, que ce soit après la première ou la deuxième dose du vaccin. Une séroréponse IgA et une réponse dans le lavage nasal ont été détectées chacune chez 18 % des sujets.

Adultes âgés de 22 à 54 ans

L'étude clinique CIR 277 a évalué si des personnes ayant précédemment reçu des vaccins vivants atténués contre la grippe pandémique H5N1 étaient primo-vaccinés ou avaient obtenu une immunité durable susceptible d'être détectée à la suite de l'administration ultérieure d'un vaccin inactivé H5N1. L'étude a inclus 69 sujets dans 5 groupes : le Groupe 1 a inclus 11 sujets ayant précédemment reçu 2 doses du vaccin vivant atténué grippal pandémique H5N1 (P/LAIV) souche A/Vietnam/1203/2004 par voie intranasale en 2006-2007 ; le Groupe 2 a inclus 10 sujets ayant précédemment reçu 2 doses du P/LAIV H5N1 A/Hong Kong/213/2003 en 2007 ; le Groupe 3 a inclus 8 sujets ayant précédemment reçu 2 doses du P/LAIV H7N3 A/British Columbia/CN-6/2004 en 2010 (comme groupe contrôle P/LAIV) ; les Groupes 4 et 5 ont chacun inclus 20 sujets n'ayant pas été précédemment vaccinés par LAIV et qui étaient naïfs pour la grippe H5. Les sujets des Groupes 1 à 4 ont reçu une dose unique de 45 µg du vaccin inactivé grippal pandémique (P/IIV) souche A/Vietnam/1203/2004 alors que les sujets du Groupe 5 ont reçu 2 doses, à environ 28 jours d'intervalle.

Les sujets primo-vaccinés par le P/LAIV H5N1 ont développé de fortes réponses en anticorps au virus H5N1 de type sauvage lors de l'exposition ultérieure au vaccin inactivé H5N1, même si ces réponses en anticorps n'étaient pas détectables après les 2 doses de primovaccination chez la majorité des sujets. Les sujets primo-vaccinés soit par le P/LAIV A/Vietnam/1203/2004 soit par le P/LAIV A/Hong Kong/213/2003 ont obtenu une réponse significativement meilleure à l'administration d'une dose unique du vaccin inactivé H5N1 que les sujets naïfs de P/LAIV. La réponse en anticorps chez les sujets primo-vaccinés par le P/LAIV A/Vietnam/1203/2004 a également dépassé celle observée après l'administration de 2 doses du vaccin inactivé chez les sujets naïfs de P/LAIV (voir tableau 3).

Tableau 3 Réponses en anticorps sériques déterminées par MN (microneutralisation) et IHA à J28 et J56 après l'administration d'un vaccin inactivé H5N1

Groupe d'étude	Dose de primovaccination par le P/LAIV	Nombre de doses du vaccin inactivé souche Vietnam 2004	Nombre de sujets	28 jours après le vaccin inactivé ^a				56 jours après le vaccin inactivé ^a			
				Moyenne géométrique des titres		Sujets avec une augmentation de 4 fois du titre en anticorps (pourcentage) ^b		Moyenne géométrique des titres		Sujets avec une augmentation de 4 fois du titre en anticorps (pourcentage) ^b	
				MN	IHA	MN	IHA	MN	IHA	MN	IHA
1	H5N1 Vietnam 2004	1	11	48	87	73	73	25	66	55	82
2	H5N1 Hong Kong 2003	1	10	31	29	60	50	22	21	60	40
4	Aucune	1	20	7	8	10	10	4	8	10	10
5	Aucune	2	20 ^c	11	15	30	40	19	21	56	50

Les données pour le Groupe 3, sujets initialement vaccinés par un P/LAIV H7N3, ne sont pas présentées.

^aLes jours sont comptés par rapport à l'administration de la seule dose du P/IV pour les Groupes 1-4 et par rapport à l'administration de la première des 2 doses du P/IV pour le Groupe 5.

^bRéponse sérologique définie comme une augmentation ≥ 4 fois du titre en anticorps ($\geq 1/20$).

^cDes échantillons sériques étaient disponibles pour 7 sujets dans le Groupe 3 à J28 et pour 18 sujets dans le Groupe 5 à J56.

Une réponse en anticorps s'est développée rapidement chez les sujets primo-vaccinés par le P/LAIV H5N1. Sept des 11 (64 %) sujets du Groupe 1 (ca A/Vietnam/1204/2004 [H5N1]) ont obtenu une augmentation ≥ 4 fois du titre en anticorps IHA à J7 après l'administration du vaccin inactivé, avec une moyenne géométrique des titres (MGT) de 165 et un intervalle des titres de 20 à 1280 chez les répondants. Parmi les sujets naïfs de P/LAIV, seuls 10 % ont obtenu une augmentation ≥ 4 fois à J7. Les réponses en anticorps chez les sujets primo-vaccinés par le P/LAIV H5N1 ont également été plus fortes. Les sujets primo-vaccinés par le P/LAIV H5N1 ont développé des réponses en anticorps qui ont neutralisé au moins 2 clades des virus H5N1 de la lignée H5N1 A/Goose/Guangdong/1996, alors que peu de sujets, y compris dans le groupe ayant reçu 2 doses du vaccin inactivé H5N1, ont développé des anticorps neutralisants inter-clades. L'affinité des anticorps dirigés contre le domaine HA1 de l'HA H5 dans les groupes primo-vaccinés par le P/LAIV H5N1 a été significativement plus élevée que dans le groupe ayant reçu 2 doses du vaccin inactivé, ce qui correspond à la neutralisation inter-clades du H5N1.

Des réponses similaires ont été observées chez les sujets primo-vaccinés par le P/LAIV H7N7 et par le P/LAIV H7N9, qui ont développé des réponses en anticorps importantes dirigées contre les virus de type sauvage correspondants suite à l'exposition au vaccin inactivé du même sous-type. Concernant le P/LAIV H7N7, de fortes réponses en anticorps sériques ont été détectées à la fois par MN et par test IHA chez 9 des 13 sujets, les titres maximaux étant atteints à J14. Concernant le P/LAIV H7N9, 8 des 14 sujets ayant reçu une seule dose du vaccin et 13 des 16 sujets ayant reçu 2 doses du vaccin ont développé de fortes réponses en anticorps ; les titres maximaux ont là encore été observés à J14.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles non cliniques de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement, de tolérance locale et de neurovirulence, conduites avec Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca et les vaccins saisonniers T/LAIV et Fluenz Tetra, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Phosphate dipotassique
Dihydrogénophosphate de potassium
Gélatine (porcine, Type A)
Chlorhydrate d'arginine
Glutamate monosodique monohydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Conserver l'applicateur nasal dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant utilisation, le vaccin peut être sorti du réfrigérateur une fois pour une durée maximale de 12 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. Les données de stabilité indiquent que les composants du vaccin sont stables pendant 12 heures lorsqu'ils sont conservés à des températures de 8°C à 25°C. Passé ce délai, Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca doit être immédiatement utilisé ou éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est présenté sous forme d'une suspension de 0,2 ml contenue dans un applicateur nasal à usage unique (verre de type 1), muni d'un embout (polypropylène avec valve de transfert en polyéthylène), d'un capuchon de protection de l'embout (caoutchouc synthétique), d'une tige du piston, d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un clip séparateur de dose.

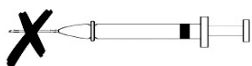
Boîte de 10.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Administration

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca EST RÉSERVÉ À UNE UTILISATION PAR VOIE NASALE UNIQUEMENT.

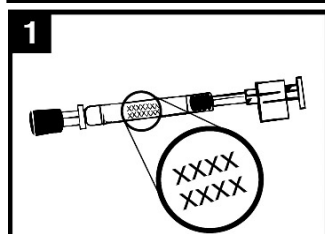
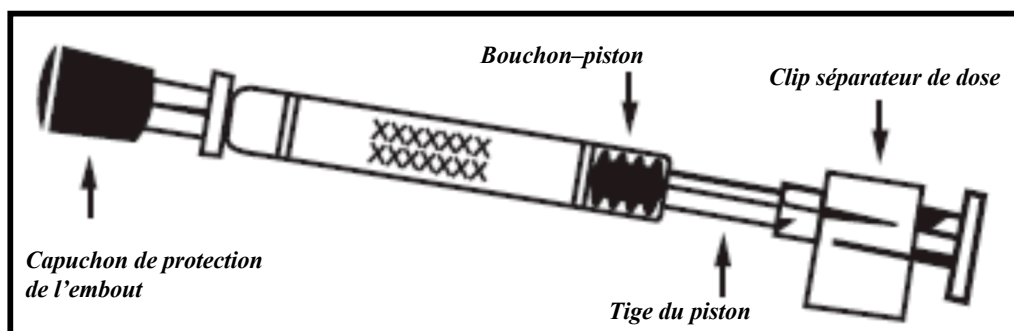
- NE PAS UTILISER AVEC UNE AIGUILLE. Ne pas injecter.



- Ne pas utiliser Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca si la date de péremption est dépassée ou si le pulvérisateur semble endommagé, par exemple, si le piston n'est pas bien fixé ou est détaché du pulvérisateur ou s'il y a des signes de fuite.
- Vérifier l'apparence du vaccin avant administration. La suspension devrait être incolore à jaune pâle, claire à opalescente. De petites particules blanches pourraient être présentes.

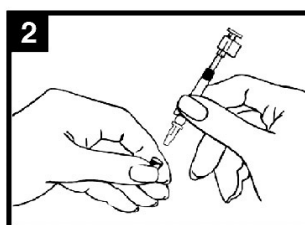
- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est administré en une dose répartie dans chaque narine.
- Après avoir administré la moitié de la dose dans une narine, administrer l'autre moitié de la dose dans l'autre narine immédiatement ou dans un court délai.
- Le patient peut respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.
- Pour connaître les instructions d'administration étape par étape, se référer au schéma d'administration de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca (Figure 1).

Figure 1 Administration de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca



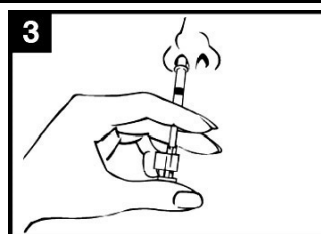
1
Vérifiez la date de péremption

Le produit ne doit pas être utilisé après la date indiquée sur l'étiquette de l'applicateur.



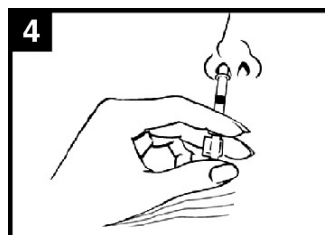
2
Préparez l'applicateur

Retirez le capuchon de protection en caoutchouc. Ne retirez pas le clip séparateur de dose situé à l'autre extrémité de l'applicateur.



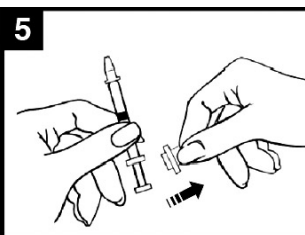
3
Placez l'applicateur

Placez le patient avec le buste à la verticale, puis insérez l'embout à l'entrée de la narine de façon à ce que Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca soit bien administré dans le nez.



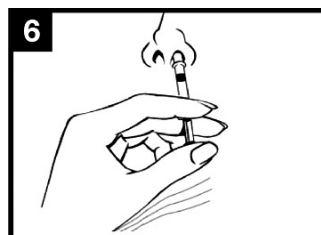
4
Poussez le piston

Poussez le piston d'un seul mouvement, **le plus rapidement possible**, jusqu'à ce que le séparateur de dose en bloque la progression.



5
Retirez le clip séparateur de dose

Pour administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca dans l'autre narine, pincez puis retirez le séparateur du piston.



6
Pulvérisez dans l'autre narine

Placez l'embout à l'entrée de l'autre narine. Puis, d'un seul mouvement, **le plus rapidement possible**, poussez le piston pour libérer la dose restante de vaccin.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

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

EU/1/16/1089/001

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

Date de première autorisation : 20 mai 2016
Date du dernier renouvellement : 04 mars 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant des principes actifs d'origine biologique

MedImmune, UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool L24 9JW
United Kingdom

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Pays-Bas

MedImmune, UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool L24 9JW
United Kingdom

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicaments soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Sans objet

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) dans le but de mieux évaluer la tolérance de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca et d'estimer l'incidence des effets indésirables d'intérêt particulier chez les enfants et les adolescents. Le titulaire d'AMM doit conduire une étude de cohorte prospective observationnelle de sécurité sur un large échantillon d'enfants et d'adolescents âgés de 12 mois à moins de 18 ans pendant la prochaine pandémie déclarée. Le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats finaux de cette étude.	Après la déclaration en Europe d'une pandémie et après la mise à disposition du vaccin pandémique
Dans le but de mieux corroborer l'efficacité de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, le titulaire d'AMM doit conduire une étude observationnelle d'efficacité chez des enfants et adolescents vivant en communauté âgés de 12 mois à moins de 18 ans contre grippe confirmée en laboratoire pendant la prochaine pandémie déclarée. Le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats finaux de cette étude.	Après la déclaration en Europe d'une pandémie et après la mise à disposition du vaccin pandémique
Dans le but de mieux étudier la sécurité et la réactogénicité de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, le titulaire d'AMM doit conduire une étude interventionnelle en ouvert avec un seul bras pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité du P/LAIV chez les enfants et adolescents âgés de 12 mois à moins de 18 ans pendant la prochaine pandémie déclarée. Le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats finaux de cette étude.	Après la déclaration en Europe d'une pandémie et après la mise à disposition du vaccin pandémique
Dans le but de définir la durée de conservation de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sur la base d'une souche spécifique, le titulaire d'AMM doit générer des données de stabilité sur une souche spécifique pour la souche pandémique actuelle. Le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats finaux de cette étude.	A l'approbation de la prochaine variation pandémique

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR

BOITE DE 10 APPLICATEURS NASAUX A USAGE UNIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, suspension pour pulvérisation nasale

Vaccin grippal pandémique (H5N1) (vivant atténué, nasal)

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

Virus grippal réassorti (vivant atténué) de la souche suivante :

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

(A/Vietnam/1203/2004, MEDI 0141000136)

$10^{7,0\pm 0,5}$ UFF

par dose de 0,2 ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, phosphate dipotassique, dihydrogénophosphate de potassium, gélatine (porcine, Type A), chlorhydrate d'arginine, glutamate monosodique monohydraté, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension pour pulvérisation nasale

10 applicateurs nasaux à usage unique (de 0,2 ml chacun)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie nasale uniquement. Ne pas injecter.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver à l'abri de la lumière.

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

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

AstraZeneca
SE-151 85 Södertälje
Sweden

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

EU/1/16/1089/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE- DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

APPLICATEUR NASAL A USAGE UNIQUE

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

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie nasale uniquement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,2 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Informations à l'intention de l'utilisateur

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, suspension pour pulvérisation nasale Vaccin grippal pandémique (H5N1) (vivant atténué, nasal)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant administration du vaccin car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Ce vaccin a été personnellement prescrit à vous ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si l'un des effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ?
3. Comment administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca et dans quel cas est-il utilisé ?

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est un vaccin utilisé en prévention de la grippe dans le cas où une pandémie serait officiellement déclarée. Il est utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 12 mois à moins de 18 ans.

La grippe pandémique est un type de grippe qui apparaît à intervalles pouvant aller de moins de 10 ans à plusieurs dizaines d'années. Elle se propage rapidement dans le monde. Les signes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux d'une grippe ordinaire mais ils peuvent être plus graves.

Comment agit Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ?

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est similaire à Fluenz Tetra (un vaccin grippal nasal contenant quatre souches), excepté Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca protège contre une souche grippale unique en cas de pandémie officiellement déclarée.

Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, le système immunitaire (le système de défense naturelle de l'organisme) développe sa propre protection contre le virus de la grippe. Aucun des composants du vaccin ne peut provoquer la grippe.

Le virus du vaccin Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est produit dans des œufs de poule. La souche grippale utilisée pour le vaccin en cas de pandémie officiellement déclarée est conforme à la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ?

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ne vous sera pas administré :

- **si vous avez présenté une réaction allergique grave (c'est-à-dire mettant votre vie en danger)** aux œufs, aux protéines de l'œuf, à la gentamicine, à la gélatine ou à l'un des composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »). Pour connaître les signes des réactions allergiques possibles, voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ». Toutefois, en cas de pandémie, votre médecin peut recommander une vaccination à condition qu'un traitement médical approprié soit immédiatement disponible en cas de réaction allergique.

Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, **parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant la vaccination :

- si l'**enfant est âgé de moins de 12 mois**. Les enfants de moins de 12 mois ne doivent pas recevoir ce vaccin en raison du risque d'effets indésirables ;
- si vous avez présenté **une réaction allergique** aux œufs, aux protéines de l'œuf, à la gentamicine, à la gélatine ou à l'un des composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »), **autre qu'une réaction allergique mettant votre vie en danger** ;
- si vous **prenez déjà de l'acide acétylsalicylique** (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre). En effet, il existe dans ce cas un risque de développer une maladie très rare mais grave (*le syndrome de Reye*) ;
- si vous souffrez d'une **maladie du sang** ou d'un **cancer touchant le système immunitaire** ;
- si **votre médecin vous a indiqué** que votre **système immunitaire est affaibli** en raison d'une maladie, d'un médicament ou d'un autre traitement ;
- si vous souffrez d'**asthme sévère** ou si vous présentez actuellement un sifflement respiratoire ;
- si vous êtes en **contact étroit avec une personne dont le système immunitaire est sévèrement affaibli** (par exemple, un patient ayant subi une greffe de moelle osseuse et nécessitant un isolement).

Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, **parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant la vaccination**. Il ou elle décidera si Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca peut vous être administré.

Autres médicaments, autres vaccins et Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca

Informez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien si la personne vaccinée prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament, y compris des médicaments en vente sans ordonnance.

- **Ne donnez pas d'acide acétylsalicylique** (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre) **aux enfants** pendant les 4 semaines suivant la vaccination par Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sauf indication contraire de la part de votre médecin, de votre infirmier/ère ou de votre pharmacien, en raison du risque de syndrome de Reye, une maladie très rare mais grave qui peut affecter le cerveau et le foie.
- **Il est déconseillé d'administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca** en même temps que d'autres **traitements antiviraux** spécifiques de la grippe tels que l'*oseltamivir* et le *zanamivir* car l'efficacité du vaccin risque d'être diminuée.

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien vous indiquera si Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca peut être administré en même temps que d'autres vaccins.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes **enceinte**, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant de recevoir ce vaccin**. Il ou elle décidera si Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca peut vous être administré.
- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca n'est **pas recommandé** pour les femmes **allaitantes**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ?

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca sera administré sous la surveillance d'un médecin, d'un/e infirmier/ère ou d'un pharmacien.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca doit uniquement être utilisé en pulvérisation nasale.

Ne pas injecter Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca.

Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca doit être administré en pulvérisation dans chaque narine. Vous pouvez respirer normalement pendant l'administration de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.

Posologie

La dose recommandée pour les enfants et les adolescents est de 0,2 ml de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca, administré en dose de 0,1 ml dans chaque narine. **Tous les enfants** recevront une seconde dose de suivi après un intervalle d'au moins 4 semaines.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Dans les études cliniques avec ce vaccin, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère et de courte durée.

Demandez à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous voulez plus d'informations sur les effets indésirables éventuels liés à Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca.

Certains effets indésirables peuvent être graves :

Très rare

(pouvant apparaître chez 1 personne sur 10 000) :

réaction allergique grave : les signes d'une réaction allergique grave peuvent inclure des difficultés à respirer et le gonflement du visage ou de la langue.

Informez immédiatement votre médecin ou demandez des soins médicaux d'urgence si vous ressentez l'un des effets décrits ci-dessus.

Dans les études cliniques réalisées avec Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez les adultes, les effets indésirables les plus fréquents ont été les maux de tête et les infections des voies respiratoires supérieures (inflammation du nez, de la gorge et des sinus).

Autres effets indésirables possibles de Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca chez les enfants et les adolescents :

Très fréquent

(pouvant apparaître chez plus d'1 personne sur 10) :

- nez qui coule ou nez bouché
- perte d'appétit
- faiblesse

Fréquent

(pouvant apparaître chez 1 personne sur 10) :

- fièvre
- douleurs musculaires
- maux de tête

Peu fréquent

(pouvant apparaître chez 1 personne sur 100) :

- éruption cutanée
- saignements de nez
- réactions allergiques

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca ?

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

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de l'applicateur après les lettres EXP.

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

Conserver l'applicateur nasal dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca

La substance active est :

Virus* grippal réassorti (vivant atténué) de la souche suivante** :

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

(A/Vietnam/1203/2004, MEDI #####)

$10^{7,0\pm 0,5}$ UFF ***

.....par dose de 0,2 ml

- * cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.
- ** produite sur cellules Vero par technologie de génétique inverse. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).
- *** unités formant foyer

Ce vaccin est conforme à la recommandation de l'OMS et à la décision de l'UE en cas de situation pandémique.

Les autres composants sont : saccharose, phosphate dipotassique, dihydrogénophosphate de potassium, gélatine (porcine, Type A), chlorhydrate d'arginine, glutamate monosodique monohydraté and eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca et contenu du l'emballage extérieur ?

Ce vaccin est présenté sous la forme d'une suspension pour pulvérisation nasale dans un applicateur nasal à usage unique (0,2 ml) en boîte de 10.

La suspension est incolore à jaune pâle, limpide à légèrement trouble. De petites particules blanches peuvent être présentes.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB,
SE-151 85
Södertälje,
Sweden

Fabricant

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Pays-Bas

MedImmune, UK Limited,
Plot 6, Renaissance Way,
Boulevard Industry Park,
Speke,
Liverpool L24 9JW,
Royaume-Uni

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB „AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2-10 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dernière date de révision de la présente notice :

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

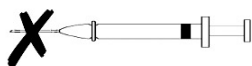
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions à l'intention des professionnels de santé

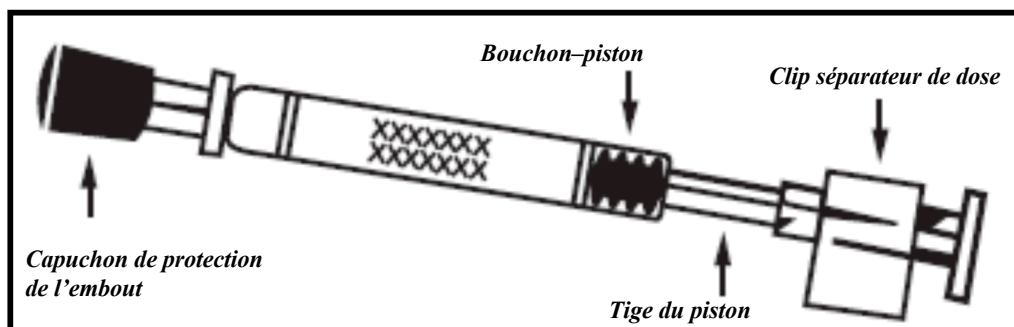
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

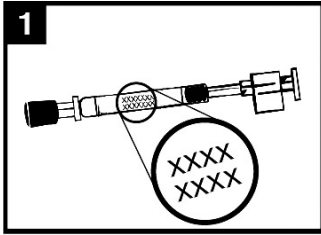
Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca EST RÉSERVÉ À UNE UTILISATION PAR VOIE NASALE UNIQUEMENT.

- **NE PAS UTILISER AVEC UNE AIGUILLE.** Ne pas injecter.



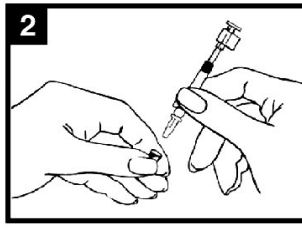
- Ne pas utiliser Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca si la date de péremption est dépassée ou si le pulvérisateur semble endommagé, par exemple, si le piston n'est pas bien fixé ou est détaché du pulvérisateur ou s'il y a des signes de fuite.
- Vérifier l'apparence du vaccin avant administration. La suspension devrait être incolore à jaune pâle, claire à opalescente. De petites particules blanches pourraient être présentes.
- Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca est administré en une dose répartie dans chaque narine, comme indiqué ci-dessous. (voir également rubrique 3, *Comment administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca*).
- Après avoir administré la moitié de la dose dans une narine, administrer l'autre moitié de la dose dans l'autre narine immédiatement ou dans un court délai.
- Le patient peut respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler.





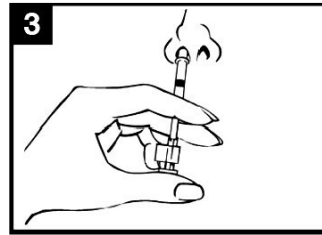
1
Vérifiez la date de péremption

Le produit ne doit pas être utilisé après la date indiquée sur l'étiquette de l'applicateur.



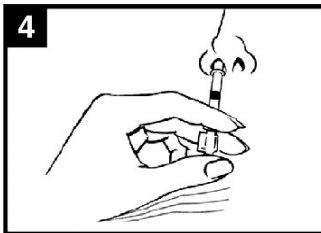
2
Préparez l'applicateur

Retirez le capuchon de protection en caoutchouc. Ne retirez pas le clip séparateur de dose situé à l'autre extrémité de l'applicateur.



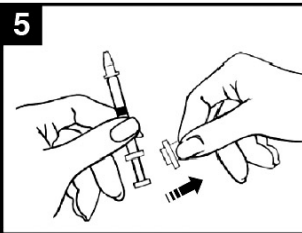
3
Placez l'applicateur

Placez le patient avec le buste à la verticale, puis insérez l'embout à l'entrée de la narine de façon à ce que Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca soit bien administré dans le nez.



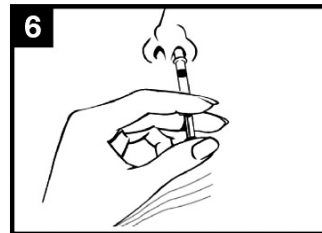
4
Poussez le piston

Poussez le piston d'un seul mouvement, **le plus rapidement possible**, jusqu'à ce que le séparateur de dose en bloque la progression.



5
Retirez le clip séparateur de dose

Pour administrer Pandemic influenza vaccine H5N1 AstraZeneca dans l'autre narine, pincez puis retirez le séparateur du piston.



6
Pulvérisez dans l'autre narine

Placez l'embout à l'entrée de l'autre narine. Puis, d'un seul mouvement, **le plus rapidement possible**, poussez le piston pour libérer la dose restante de vaccin.

Voir rubrique 5 pour les conseils de conservation et d'élimination.