

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Focetria, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal pandémique (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/7/2009 (H1N1)v souche analogue (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

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et aux décisions de l'UE pour la pandémie.

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 en cas de pandémie officiellement déclarée (voir rubriques 4.2 et 5.1). Le vaccin grippal pandémique doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Selon les tranches d'âge, les données sont limitées (adultes de plus de 60 ans) ou inexistantes (enfants de moins de 6 mois) avec l'une ou l'autre formulation de Focetria comme détaillées aux rubriques 4.8 et 5.1.

Posologie :

Adultes (18-60 ans) :

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

Les données d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (H1N1) dans les études cliniques, 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. Voir rubrique 5.1.

Enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans :

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

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après administration de Focetria 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 3 à 8 ans :

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

Des données d'immunogénicité montrent, par rapport à la première dose, une augmentation additionnelle de la réponse immunitaire après l'administration d'une deuxième dose de 0,5 ml trois semaines après la première dose.

L'utilisation d'une deuxième dose devra prendre en considération les informations fournies en section 5.1.

Enfants âgés de 6 à 35 mois :

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

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

Enfants âgés de moins de 6 mois :

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 (voir rubrique 4.4).

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. Si une vaccination est considérée nécessaire, un équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin.

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

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.

Si la situation pandémique le permet, l'administration du vaccin devrait 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.

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 pandémiques H1N1.

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

Focetria (H1N1) peut être co-administré avec un vaccin anti-grippal saisonnier sans adjuvant. Les données relatives à la co-administration de Focetria (H1N1) 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 Grossesse et allaitement

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Focetria durant la grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité fœtale ou néonatale. Une étude sur l'animal avec un vaccin prototype H5N1 n'a pas montré de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

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

Focetria peut être administré chez les femmes qui allaitent.

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

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent affecter l'aptitude à conduire 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 en cours, 131 adultes et 123 personnes âgées ont reçu deux doses de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1). 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 3400 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 (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les vaccins prototypes et Focetria).

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).

Enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans

Essais cliniques avec Focetria (H1N1)

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 rapportées 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3 % / 0 % / 0 %	1 % / 1 % / 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2 % / 0 % / 0 %	1 % / 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 réactogénécité 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 données chez 81 enfants âgés de 12 à 35 mois ayant reçu une dose de 7,5 µg ont montré qu'au cours de la semaine suivant la première vaccination, 68 % des sujets ont rapporté au moins un événement indésirable, 49 % des sujets ont rapporté des réactions locales au niveau du site d'injection et 53 % des sujets ont rapporté des réactions systémiques.

Réactions très fréquentes rapportées chez les enfants âgés de 12 à 35 mois :

sensibilité au site d'injection, induration et érythème, irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhée et modification du comportement alimentaire.

Une fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été rapportée par 14 % des sujets âgés de 12 à 35 mois avec un sujet (1 %) ayant rapporté une fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Essais cliniques avec le vaccin prototype H5N1

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 adjuvanté avec du MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), contenant 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à

trois semaines d'intervalle. Les effets de l'administration d'une dose de rappel 12 mois après la deuxième dose ont également été évalués.

La réactogénicité locale et générale a été surveillée durant la semaine suivant l'administration du vaccin. Les réactions locales ont été moins fréquentes après la première dose qu'après la seconde, quel que soit l'âge.

La plupart des réactions générales, de nature transitoire et d'intensité légère à modérée, sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans cette tranche d'âge, la fréquence des réactions par dose était supérieure à celle rapportée chez l'adulte et le sujet âgé. Une fréquence plus élevée de fièvre $> 39,0^{\circ}\text{C}$ a également été observée.

Les effets indésirables généraux par dose les plus souvent rapportés chez les 6-35 mois étaient : irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhées et modification du comportement alimentaire.

Chez l'enfant, les effets généraux très fréquents étaient : céphalées et fatigue. Chez l'adolescent, les effets très fréquents étaient : malaise, myalgie, céphalée, fatigue, sueurs, nausée, frissons.

Les pourcentages des sujets présentant des réactions sollicitées et non sollicitées sont indiqués ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Enfants en bas âge (6 à 35 mois)	N=145	N=138
Locales	47 %	46 %
Générales	59 %	51 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	54 %	49 %
Enfants (3 à 8 ans)	N=96	N=93
Locales	66 %	58 %
Générales	32 %	33 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	36 %	31 %
Adolescents (9 à 17 ans)	N=93	N=91
Locales	81 %	70 %
Générales	69 %	52 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	30 %	27 %

- Surveillance après commercialisation

Focetria (H1N1)

En plus les événements indésirables rapportés lors des études cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés durant la surveillance après commercialisation de Focetria H1N1 :

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 : vaccin grippal, code ATC : J07BB02

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée sous « Circonstances exceptionnelles » à ce médicament.

L'Agence européenne du médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information qui sera disponible et si nécessaire, ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour.

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

Les études cliniques avec Focetria (H1N1) apportent actuellement :

- Les données disponibles de sécurité et d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une ou de deux doses de Focetria (H1N1) à des enfants et des adolescents sains âgés de 3 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 (H1N1)

- Études chez l'adulte et les personnes âgées

Les résultats d'immunogénicité avec deux doses de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1) 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/H1N1 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)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

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

- Études chez l'enfant

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/ H1N1 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 :

	Enfants et Adolescents (9-17 ans)			
Anticorps anti-HA	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)

^ Des données complémentaires de la même étude seront disponibles.

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 de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1 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 :

	Enfants (3-8 ans)			
Anticorps anti-HA	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 de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1 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)	
	Total N=80	Séronégatif à l'inclusion N=53
Taux de séroprotection (Jour 22)	99 % (IC à 95 % : 93-100)	100 % (IC à 95 % : 93-100)
Rapport MGT (Jour 22 à Jour 1)	29 (IC à 95 % : 17-50)	47 (IC à 95 % : 30-75)
Séroconversion ou augmentation significative (Jour 22)	96 % (IC à 95 % : 89-99)	100 % (IC à 95 % : 93-100)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

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

Les données limitées sur les réponses à une deuxième dose administrée après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des MGT de 333 à 976 (N=871) et une augmentation des MGT de 237 à 776 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=46).

Réponse immune au vaccin prototype H5N1 :

- Études chez les adultes et les personnes âgées

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 486 adultes volontaires en bonne santé. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), dosée à 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les adultes ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	41 % (IC à 95 % : 33-49)	86 % (IC à 95 % : 79-91)
Taux de séroconversion	39 % (IC à 95 % : 31-47)	85 % (IC à 95 % : 79-91)
Facteur de séroconversion**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapports des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les sujets âgés de plus de 60 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	53 % (IC à 95 % : 42-64)	81 % (IC à 95 % : 71-89)

Taux de séroconversion	45 % (IC à 95 % : 34-56)	71 % (IC à 95 % : 60-81)
Facteur de séroconversion**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Les données disponibles sur la persistance des anticorps chez les personnes âgées immunisées avec le vaccin prototype H5N1 ont montré que jusqu'à 50 % des sujets étaient séroprotégés à six mois..

Réaction croisée de variants hautement pathogènes de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez des sujets de 18 ans et plus.

Des analyses d'immunogénicité ont été réalisées pour la grippe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23 ; clade 2.2) par IH, SRH et MN et pour la grippe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) par IH et MN, sur des sérums collectés 3 semaines après la seconde vaccination (jour 43) et 3 semaines après le rappel (jour 223).

Dans les deux tranches d'âges, tous les tests utilisés ont montré que les réponses contre les souches hétérologues avaient fortement augmenté après l'administration de la dose de rappel avec le vaccin prototype quelle que soit la méthode utilisée.

• Etudes chez l'enfant

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), dosée à 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	47 % (IC : 38-55)	100 % (IC : 97-100)
Taux de séroconversion	44 % (IC : 36-53)	98 % (IC : 95-100)
Facteur de séroconversion	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	54 % (IC : 44-65)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	56 % (IC : 45-66)	100 % (IC : 96-100)
Facteur de séroconversion	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les adolescents âgés de 9 à 17 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	59 % (IC : 48-69)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	57 % (IC : 46-67)	99 % (IC : 94-100)

Facteur de séroconversion	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)
---------------------------	------------------	------------

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

- Etudes complémentaires

Dans le cadre de deux études de recherche de doses, 78 adultes ont reçu un vaccin prototype associé à un adjuvant (H5N3 ou H9N2). Deux doses de vaccin contenant la souche H5N3

(A/Duck/Singapore/97) à trois dosages différents (7,5 ; 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Les prélèvements sériques ont été testés contre la souche H5N3 d'origine, ainsi que contre un certain nombre d'isolats du H5N1.

Les réponses sérologiques observées par hémolyse radiale simple (SRH) ont montré qu'après deux injections de 7,5 µg, 100 % des sujets étaient séroprotégés et 100 % avaient séroconverti. Il a également été trouvé que le vaccin avec adjuvant a induit des anticorps offrant une protection croisée contre les souches H5N1 isolées en 2003 et 2004, lesquelles présentent un certain niveau de dérive antigénique par rapport aux souches d'origine.

Deux doses de vaccin contenant la souche H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) à 4 dosages différents (3,75, 7,5, 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à quatre semaines d'intervalle. Les réponses sérologiques observées en utilisant le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ont montré que 92 % des sujets étaient séroprotégés et 75 % avaient séroconverti après deux injections de 7,5 µg.

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

2 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2010

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Focetria, suspension injectable en récipient multidose
Vaccin grippal pandémique (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/7/2009 (H1N1)v souche analogue (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
------------	-------------------

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et aux décisions de l'UE pour la pandémie.

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 en cas de pandémie officiellement déclarée (voir rubriques 4.2 et 5.1). Le vaccin grippal pandémique doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Selon les tranches d'âge, les données sont limitées (adultes de plus de 60 ans) ou inexistantes (enfants de moins de 6 mois) avec l'une ou l'autre formulation de Focetria comme détaillées aux rubriques 4.8 et 5.1.

Posologie :

Adultes (18-60 ans) :

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

Les données d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (H1N1) dans les études cliniques, 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. Voir rubrique 5.1.

Enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans :

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

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après administration de Focetria 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 3 à 8 ans :

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

Des données d'immunogénicité montrent, par rapport à la première dose, une augmentation additionnelle de la réponse immunitaire après l'administration d'une deuxième dose de 0,5 ml trois semaines après la première dose.

L'utilisation d'une deuxième dose devra prendre en considération les informations fournies en section 5.1.

Enfants âgés de 6 à 35 mois :

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

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

Enfants âgé de moins de 6 mois :

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 (voir rubrique 4.4).

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. Si une vaccination est considérée nécessaire, un équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin.

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

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 cétyltriméthylammonium (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.

Si la situation pandémique le permet, l'administration du vaccin devrait 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.

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 pandémiques H1N1.

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

Focetria (H1N1) peut être co-administré avec un vaccin anti-grippal saisonnier sans adjuvant.

Les données relatives à la co-administration de Focetria (H1N1) 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 Grossesse et allaitement

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

Une étude sur l'animal avec un vaccin prototype H5N1 n'a pas montré de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

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

Focetria peut être administré chez les femmes qui allaitent.

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

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent affecter l'aptitude à conduire 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 en cours, 131 adultes et 123 personnes âgées ont reçu deux doses de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1). 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 3400 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 (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les vaccins prototypes et Focetria).

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).

Enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans

Essais cliniques avec Focetria (H1N1)

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 effet indésirable	67 %	61 %
Local	56 %	49 %
Systémique	32 %	31 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	3 % / 0 % / 0 %	1 % / 1 % / 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	2 % / 0 % / 0 %	1 % / 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 réactogénécité 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 données chez 81 enfants âgés de 12 à 35 mois ayant reçu une dose de 7,5 µg ont montré qu'au cours de la semaine suivant la première vaccination, 68 % des sujets ont rapporté au moins un

évènement indésirable, 49 % des sujets ont rapporté des réactions locales au niveau du site d'injection et 53 % des sujets ont rapporté des réactions systémiques.

Réactions très fréquentes rapportées chez les enfants âgés de 12 à 35 mois : sensibilité au site d'injection, induration et érythème, irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhée et modification du comportement alimentaire.

Une fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) a été rapportée par 14 % des sujets âgés de 12 à 35 mois avec un sujet (1 %) ayant rapporté une fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

Essais cliniques avec le vaccin prototype H5N1

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 adjuvanté avec du MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), contenant 7,5 μg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle. Les effets de l'administration d'une dose de rappel 12 mois après la deuxième dose ont également été évalués.

La réactogénicité locale et générale a été surveillée durant la semaine suivant l'administration du vaccin. Les réactions locales ont été moins fréquentes après la première dose qu'après la seconde, quel que soit l'âge.

La plupart des réactions générales, de nature transitoire et d'intensité légère à modérée, sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans cette tranche d'âge, la fréquence des réactions par dose était supérieure à celle rapportée chez l'adulte et le sujet âgé. Une fréquence plus élevée de fièvre $> 39,0^{\circ}\text{C}$ a également été observée.

Les effets indésirables généraux par dose les plus souvent rapportés chez les 6-35 mois étaient : irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhées et modification du comportement alimentaire.

Chez l'enfant, les effets généraux très fréquents étaient : céphalées et fatigue. Chez l'adolescent, les effets très fréquents étaient : malaise, myalgie, céphalée, fatigue, sueurs, nausée, frissons.

Les pourcentages des sujets présentant des réactions sollicitées et non sollicitées sont indiqués ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Enfants en bas âge (6 à 35 mois)	N=145	N=138
Locales	47 %	46 %
Générales	59 %	51 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	54 %	49 %
Enfants (3 à 8 ans)	N=96	N=93
Locales	66 %	58 %
Générales	32 %	33 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	36 %	31 %
Adolescents (9 à 17 ans)	N=93	N=91
Locales	81 %	70 %
Générales	69 %	52 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	30 %	27 %

- Surveillance après commercialisation

Focetria (H1N1)

En plus les événements indésirables rapportés lors des études cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés durant la surveillance après commercialisation de Focetria H1N1 :

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 : vaccin grippal, code ATC : J07BB02

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée sous « Circonstances exceptionnelles » à ce médicament.

L'Agence européenne du médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information qui sera disponible et si nécessaire, ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour.

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

Les études cliniques avec Focetria (H1N1) apportent actuellement :

- Les données disponibles de sécurité et d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une ou de deux doses de Focetria (H1N1) à des enfants et des adolescents sains âgés de 3 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 (H1N1)

- Études chez l'adulte et les personnes âgées

Les résultats d'immunogénicité avec deux doses de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1) 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/H1N1 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 ^{re} 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	88 % (81-93)	98 % (88-100)	95 % (89-98)	100 % (92-100)

95 %)				
-------	--	--	--	--

* mesuré par inhibition de l'héماغglutination

** 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 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)

* mesuré par inhibition de l'héماغglutination

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

• Études chez l'enfant

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1 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 :

	Enfants et Adolescents (9-17 ans)			
Anticorps anti-HA	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'héماغglutination

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

^ Des données complémentaires de la même étude seront disponibles.

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 de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1 chez les enfants âgés de 3 à 8 ans par inhibition de l'héماغglutination (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'héماغglutination

** 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/H1N1 chez les enfants âgés de 12 à 35 mois par inhibition de l'héماغglutination (IH) après administration de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps Anti-HA	Enfants (12-35 mois)	
	Total N=80	Séronégatif à l'inclusion N=53
Taux de séroprotection (Jour 22)	99 % (IC à 95 % : 93-100)	100 % (IC à 95 % : 93-100)
Rapport MGT (Jour 22 à Jour 1)	29 (IC à 95 % : 17-50)	47 (IC à 95 % : 30-75)
Séroconversion ou augmentation significative (Jour 22)	96 % (IC à 95 % : 89-99)	100 % (IC à 95 % : 93-100)

* mesuré par inhibition de l'héماغglutination

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

Les données limitées sur les réponses à une deuxième dose administrée après un intervalle de trois semaines ont montré une augmentation globale des MGT de 333 à 976 (N=871) et une augmentation des MGT de 237 à 776 chez les enfants qui étaient séronégatifs à l'inclusion (N=46).

Réponse immune au vaccin prototype H5N1 :

- Études chez les adultes et les personnes âgées

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 486 adultes volontaires en bonne santé. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), dosée à 7,5 µg d'héماغglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par héماغlyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les adultes ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	41 % (IC à 95 % : 33-49)	86 % (IC à 95 % : 79-91)
Taux de séroconversion	39 % (IC à 95 % : 31-47)	85 % (IC à 95 % : 79-91)
Facteur de séroconversion**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapports des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les sujets âgés de plus de 60 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	53 % (IC à 95 % : 42-64)	81 % (IC à 95 % : 71-89)
Taux de séroconversion	45 % (IC à 95 % : 34-56)	71 % (IC à 95 % : 60-81)
Facteur de séroconversion**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Les données disponibles sur la persistance des anticorps chez les personnes âgées immunisées avec le vaccin prototype H5N1 ont montré que jusqu'à 50 % des sujets étaient séroprotégés à six mois.

Réaction croisée de variants hautement pathogènes de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez des sujets de 18 ans et plus.

Des analyses d'immunogénicité ont été réalisées pour la grippe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23 ; clade 2.2) par IH, SRH et MN et pour la grippe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) par IH et MN, sur des sérums collectés 3 semaines après la seconde vaccination (jour 43) et 3 semaines après le rappel (jour 223).

Dans les deux tranches d'âges, tous les tests utilisés ont montré que les réponses contre les souches hétérologues avaient fortement augmenté après l'administration de la dose de rappel avec le vaccin prototype quelle que soit la méthode utilisée.

• Etudes chez l'enfant

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), dosée à 7,5 μ g d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	47 % (IC : 38-55)	100 % (IC : 97-100)
Taux de séroconversion	44 % (IC : 36-53)	98 % (IC : 95-100)
Facteur de séroconversion	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	54 % (IC : 44-65)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	56 % (IC : 45-66)	100 % (IC : 96-100)
Facteur de séroconversion	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (SRH)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les adolescents âgés de 9 à 17 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	59 % (IC : 48-69)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	57 % (IC : 46-67)	99 % (IC : 94-100)
Facteur de séroconversion	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps SRH

- Études complémentaires

Dans le cadre de deux études de recherche de doses, 78 adultes ont reçu un vaccin prototype associé à un adjuvant (H5N3 ou H9N2). Deux doses de vaccin contenant la souche H5N3 (A/Duck/Singapore/97) à 3 dosages différents (7,5 ; 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Les prélèvements sériques ont été testés contre la souche H5N3 d'origine, ainsi que contre un certain nombre d'isolats du H5N1.

Les réponses sérologiques observées par hémolyse radiale simple (SRH) ont montré qu'après deux injections de 7,5 µg, 100 % des sujets étaient séroprotégés et 100% avaient séroconverti. Il a également été trouvé que le vaccin avec adjuvant a induit des anticorps offrant une protection croisée contre les souches H5N1 isolées en 2003 et 2004, lesquelles présentent un certain niveau de dérive antigénique par rapport aux souches d'origine.

Deux doses de vaccin contenant la souche H9N2 (A/chicken/Hong Kong/97) à 4 dosages différents (3,75 ; 7,5 ; 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à quatre semaines d'intervalle. Les réponses sérologiques observées en utilisant le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ont montré que 92 % des sujets étaient séroprotégés et 75 % avaient séroconverti après deux injections de 7,5 µg.

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,
Citrates 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 préliminaires 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

2 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2010

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