

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HUMENZA se compose de deux flacons : un flacon contenant l'antigène (suspension) et un flacon contenant l'adjuvant (émulsion), lesquels sont mélangés avant administration.

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

Virus de la grippe* fragmenté, inactivé, contenant un antigène équivalent à :
A/California/7/2009 (H1N1)-souche analogue (NYMC X-179A).....3,8 microgrammes**

* cultivé sur œufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

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

Adjuvant AF03, composé de squalène (12,4 milligrammes), d'oléate de sorbitane (1,9 milligramme), d'éther de polyoxyéthylène cétostéarylique (2,4 milligrammes) et de mannitol (2,3 milligrammes).

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

Excipients :

Le vaccin contient 11,3 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

L'antigène est une suspension incolore limpide à opalescente.

L'adjuvant est une émulsion blanche opaque.

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 conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Au sein des différentes tranches d'âge, les données sont limitées (adultes âgés de 18 à 60 ans), très limitées (adultes âgés de 61 ans et plus, enfants de 6 mois à 17 ans) ou inexistantes (enfants âgés de moins de 6 mois) avec HUMENZA, comme décrit dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Enfants à partir de 3 ans, adolescents et adultes jusqu'à 60 ans :

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

Les données d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'Humenza au cours des études cliniques suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

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

Personnes âgées de plus de 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.

Enfants de 6 mois à moins de 3 ans :

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

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

L'administration d'une deuxième demi-dose doit prendre en compte les informations mentionnées dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Enfants de moins de 6 mois :

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

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

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

Mode d'administration

L'administration doit se faire par injection intramusculaire (IM), de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

Pour les instructions de préparation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Antécédents de réaction anaphylactique (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des constituants ou à des résidus à l'état de traces (ovalbumine, protéines d'œuf et de poulet, néomycine, octoxinol-9, formaldéhyde). Si la vaccination est jugée nécessaire, un équipement de réanimation doit être disponible immédiatement en cas de besoin.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des précautions sont nécessaires lors de l'administration de ce vaccin aux personnes présentant une hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) connue à la substance active, à l'un des excipients, au thiomersal ou aux résidus (ovalbumine, protéines d'œuf et de poulet, néomycine, octoxinol-9, formaldéhyde).

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

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

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

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

Il n'y a pas de données concernant l'administration de vaccins avec adjuvant AF03, avant ou après l'administration d'autres types de vaccins grippaux destinés à un usage prépandémique ou pandémique.

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).

Des données très limitées chez les enfants âgés de 6 à 35 mois (N=96) ayant reçu deux doses de 0,25 ml (moitié de la dose adulte) avec un intervalle de 3 semaines entre les doses indiquent une augmentation des taux de réactions au site d'injection et des symptômes généraux (voir rubrique 4.8). En particulier, les taux de fièvre (température axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$) peuvent augmenter considérablement après la deuxième dose. C'est pourquoi une surveillance de la température et des mesures destinées à faire baisser la fièvre (comme l'administration d'antipyrétiques si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique) sont recommandées chez les jeunes enfants (par exemple jusqu'à environ 8 ans) après chaque vaccination.

Des données très limitées de tolérance et d'immunogénicité provenant d'études cliniques avec HUMENZA sont disponibles chez les adultes âgés de plus de 60 ans.

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

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

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

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

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et surtout le HTLV-1 peuvent être observées. Infirmés 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

Aucune donnée n'a été générée chez les femmes enceintes ou qui allaitent, avec le vaccin HUMENZA ou tout autre vaccin contenant l'adjuvant AF03.

Une étude de toxicité sur la reproduction et le développement conduite chez les lapins avec HUMENZA n'a montré aucun effet sur le développement embryo-fœtal.

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

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

Certains des effets mentionnés 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

Adultes et personnes âgées :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux doses (0,5 ml) d'HUMENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à 153 sujets (99 adultes et 54 personnes âgées).

Des réactions locales et systémiques sont survenues dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin. Ces réactions ont en général disparu spontanément dans les 1 à 3 jours après leur apparition. La sévérité de ces réactions allait du grade 1 (légère) au grade 2 (modérée). Le taux de réactions de grade 3 (sévère) était en général bas ($\leq 2\%$).

La réaction la plus fréquente était la douleur au site d'injection.

De manière générale, les réactions étaient plus fréquentes chez les adultes que chez les personnes âgées, et moins fréquentes après la deuxième dose dans les deux tranches d'âge.

Les réactions indésirables rapportées après l'administration du vaccin sont listées ci-dessous selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Affections du système nerveux

- Très fréquent : céphalées

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Très fréquent : myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Très fréquent : douleur au site d'injection
- Fréquent : malaise, frissons, fièvre, réactions au site d'injection telles qu'induration, érythème, gonflement, ecchymose.

Enfants et adolescents (de 3 à 17 ans) :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux doses (0,5 ml) d'HUMENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à 50 enfants de 3 à 8 ans et à 49 adolescents de 9 à 17 ans. La tolérance a été évaluée après chaque administration.

De manière générale, les réactions étaient plus fréquentes chez les enfants et les adolescents que chez les adultes et les personnes âgées.

Des réactions locales et systémiques sont survenues dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin. Ces réactions ont en général disparu spontanément dans les 1 à 3 jours après leur apparition.

La sévérité des réactions locales et systémiques allait principalement du grade 1 (légère) au grade 2 (modérée). Le taux de réactions de grade 3 (sévère) était en général bas (de 2 à 14 % chez les enfants de 3 à 8 ans et de 2 à 8,2 % chez les adolescents de 9 à 17 ans).

Chez les enfants de 3 à 8 ans, les réactions les plus fréquentes étaient la douleur au site d'injection et l'érythème au site d'injection. De manière générale, les réactions au site d'injection et la fièvre ont été rapportées avec une fréquence plus élevée dans cette tranche d'âge que chez les adolescents. De plus, la fièvre et les céphalées ont été rapportées avec une fréquence plus élevée après la deuxième dose qu'après la première.

Chez les adolescents de 9 à 17 ans, les réactions les plus fréquentes étaient la douleur au site d'injection et les céphalées. Les céphalées ont été rapportées avec une fréquence plus élevée dans cette tranche d'âge que chez les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Les pourcentages de sujets ayant rapporté les réactions indésirables suivantes après chaque dose sont fournis par tranche d'âge dans le tableau ci-dessous :

	Enfants (N = 50) de 3 à 8 ans		Adolescents (N = 49) de 9 à 17 ans	
	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose
Douleur au site d'injection	80,0 %	74,0 %	79,6 %	67,3 %
Erythème au site d'injection	36,0 %	38,0 %	22,4 %	22,4 %
Gonflement au site d'injection	20,0 %	18,0 %	12,2 %	12,2 %
Induration au site d'injection	18,0 %	10,0 %	10,2 %	12,2 %
Ecchymose au site d'injection	18,0 %	12,0 %	4,1 %	2,0 %
Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	4,0 %	20,0 %	6,1 %	6,1 %
Céphalées	20,0 %	32,0 %	57,1 %	42,9 %
Malaise	20,0 %	36,0 %	36,7 %	32,7 %
Myalgies	32,0 %	24,0 %	36,7 %	32,7 %
Frissons	16,0 %	18,0 %	26,5 %	26,5 %

En ce qui concerne les réactions non sollicitées après l'administration du vaccin, une chaleur au site d'injection (4 %) a été rapportée chez les enfants de 3 à 8 ans et une douleur oropharyngée (6,1 %) a été rapportée chez les adolescents de 9 à 17 ans.

Enfants de 6 à 35 mois :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux demi-doses (0,25 ml) d'HUMENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à 48 enfants de 6 à 11 mois et à 48 enfants de 12 à 35 mois.

Des réactions locales et systémiques sont survenues dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin. Ces réactions ont en général disparu spontanément dans les 1 à 3 jours après leur apparition.

La sévérité des réactions locales et systémiques allait principalement du grade 1 (légère) au grade 2 (modérée). Le taux de réactions de grade 3 (sévère) était en général bas (de 6,5 à 8,3 % chez les enfants de 6 à 11 mois et de 8,3 à 12,5 % chez les enfants de 12 à 35 mois).

De manière générale, les réactions locales et systémiques ont été moins fréquemment observées chez les enfants de 6 à 35 mois que chez les enfants de 3 à 8 ans, à l'exception de la fièvre, plus fréquemment observée chez les enfants de 6 à 23 mois. De manière générale, les réactions systémiques ont été plus fréquemment rapportées chez les enfants de 6 à 11 mois que chez les enfants de 12 à 23 mois.

Les pourcentages de sujets ayant rapporté les réactions indésirables suivantes après chaque dose sont fournis par tranche d'âge dans le tableau ci-dessous :

	Enfants (N = 48) De 6 à 11 mois		Enfants (N = 48) de 12 à 35 mois			
	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	1 ^{ère} dose		2 ^{ème} dose	
Douleur/sensibilité au site d'injection	18,8 %	28,3 %	50,0 %		29,2 %	
Erythème au site d'injection	10,4 %	19,6 %	14,6 %		33,3 %	
Gonflement au site d'injection	8,3 %	6,5 %	2,1 %		12,5 %	
Induration au site d'injection	8,3 %	21,7 %	12,5 %		12,5 %	
Ecchymose au site d'injection	2,1 %	4,3 %	6,3 %		6,3 %	
			12 à 23 mois		24 à 35 mois	
			1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose
Fièvre	8,3 %	32,6 %	28,6 %	7,1 %	0,0 %	11,8 %
Céphalées	-	-	-	-	2,9 %	5,9 %
Malaise	-	-	-	-	17,6 %	17,6 %
Myalgies	-	-	-	-	11,8 %	17,6 %
Frissons	-	-	-	-	5,9 %	17,6 %
Vomissements	25,0 %	23,9 %	7,1 %	0,0 %	-	-
Pleurs anormaux	39,6 %	37,0 %	14,3 %	14,3 %	-	-
Somnolence	22,9 %	30,4 %	14,3 %	28,6 %	-	-
Perte d'appétit	33,3 %	30,4 %	42,9 %	21,4 %	-	-
Irritabilité	45,8 %	50,0 %	28,6 %	28,6 %	-	-

En ce qui concerne les réactions non sollicitées après l'administration du vaccin, des diarrhées (4,3 %) ont été rapportées chez les enfants de 6 à 11 mois et une toux (4,2 %) a été rapportée chez les enfants de 12 à 35 mois.

- Surveillance après commercialisation

Au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins trivalents saisonniers, les événements indésirables suivants ont été rapportés très rarement, même si leur incidence exacte ne peut être précisément calculée :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire

Affections du système immunitaire :

Réactions allergiques conduisant au choc dans de rares cas, angioedème

Affections du système nerveux :

Névralgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré

Affections vasculaires :

Vascularite associée, dans de très rares cas, à une atteinte rénale transitoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire et rash non spécifique

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires apportées par ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne du médicament réexaminera toute nouvelle information sur ce médicament et si nécessaire ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour.

Cette section décrit l'expérience clinique avec HUMENZA suite à l'administration d'une ou de deux doses de vaccin (0,5 ml ou 0,25 ml) à 3 semaines d'intervalle.

L'immunogénicité 21 jours après chaque dose a été évaluée à partir du taux de séroprotection, du taux de séroconversion et du facteur de séroconversion, en utilisant la méthode d'inhibition de l'héماغglutination (IH) et est présentée ci-dessous pour chaque tranche d'âge.

Le taux de séroprotection correspond à la proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal $\geq 1:40$.

Le taux de séroconversion correspond à la proportion de sujets présentant un titre pré-vaccinal $< 1:10$, ayant atteint un titre post-vaccinal $\geq 1:40$, ou à la proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

Le facteur de séroconversion correspond au rapport de la moyenne géométrique (titres post-/pré-vaccinaux).

Pour toutes les tranches d'âges :

- Les résultats d'immunogénicité observés avec la méthode de séroneutralisation (SN) reflètent ceux observés avec la méthode IH.
- Aucune donnée sur la persistance des anticorps n'est actuellement disponible.

Adultes (de 18 à 60 ans) :

Au cours d'un essai clinique, l'immunogénicité a été évaluée 21 jours après chaque injection d'HUMENZA administrée à 21 jours d'intervalle, chez 99 adultes.

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion, en utilisant la méthode d'inhibition de l'héماغglutination (IH), étaient les suivants :

	Adultes De 18 à 60 ans	
	Nombre total de sujets inclus N = 99	Sujets séronégatifs avant vaccination N = 55
21 jours après la 1^{ère} dose		
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	97,0 % [91,4 ; 99,4]	94,5 % [84,9 ; 98,9]
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	93,9 % [87,3 ; 97,7]	94,5 % [84,9 ; 98,9]
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	76,0 [56,6 ; 102]	94,0 [64,5 ; 137]
21 jours après la 2^{ème} dose		
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	100 % [96,3 ; 100]	100 % [96,3 ; 100]
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	99,0 % [94,4 ; 100]	100 % [96,3 ; 100]
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	115 [89,1 ; 147]	178 [134 ; 235]

* Proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal $\geq 1:40$

** Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $< 1:10$, proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal $\geq 1:40$ et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $\geq 1:10$, proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

*** Rapport de la moyenne géométrique (titres post-/pré-vaccinaux).

Personnes âgées (>60 ans) :

Au cours d'un essai clinique, l'immunogénicité a été évaluée 21 jours après chaque injection d'HUMENZA administrée à 21 jours d'intervalle, chez 54 personnes âgées (29 personnes âgées de 61 à 70 ans, 18 personnes âgées de 71 à 80 ans et 7 personnes âgées de 81 ans et plus).

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion, en utilisant la méthode IH, étaient les suivants :

	Personnes âgées De 61 à 70 ans		Personnes âgées De 71 à 80 ans		Personnes âgées 81 et plus	
	Nombre total de sujets inclus N = 29	Sujets séronégatifs avant la vaccination N = 14	Nombre total de sujets inclus N = 18	Sujets séronégatifs avant la vaccination N = 7	Nombre total de sujets inclus N = 7	Sujets séronégatifs avant la vaccination N = 1
21 jours après la 1^{ère} dose						
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	86,2 % [68,3 ; 96,1]	78,6 % [49,2 ; 95,3]	77,8 % [52,4 ; 93,6]	42,9 % [9,9 ; 81,6]	85,7 % [42,1 ; 99,6]	0,0 % Non calculé
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	82,8 % [64,2 ; 94,2]	78,6 % [49,2 ; 95,3]	72,2 % [46,5 ; 90,3]	42,9 % [9,9 ; 81,6]	42,9 % [9,9 ; 81,6]	0,0 % Non calculé
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	22,1 [12,4 ; 39,3]	21,5 [9,42 ; 49,2]	14,5 [5,93 ; 35,6]	4,20 [1,99 ; 8,90]	5,94 [1,12 ; 31,6]	1,14 Non calculé
21 jours après la 2^{ème} dose						
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	100 % [88,1 ; 100]	100 % [76,8 ; 100]	94,4 % [72,7 ; 99,9]	85,7 % [42,1 ; 99,6]	85,7 % [42,1 ; 99,6]	0,0 % Non calculé
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	96,6 % [82,2 ; 99,9]	100 % [76,8 ; 100]	94,4 % [72,7 ; 99,9]	85,7 % [42,1 ; 99,6]	57,1 % [18,4 ; 90,1]	0,0 % Non calculé
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	39,7 [25,3 ; 62,2]	45,3 [23,1 ; 88,5]	21,0 [11,1 ; 39,7]	14,5 [5,11 ; 41,1]	8,41 [1,93 ; 36,7]	2,00 Non calculé

* Proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal $\geq 1:40$

** Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $< 1:10$, proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal $\geq 1:40$ et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $\geq 1:10$, proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

*** Rapport de la moyenne géométrique (titres post-/pré-vaccinaux).

Enfants et adolescents (de 3 à 17 ans) :

Au cours d'un essai clinique, l'immunogénicité a été évaluée 21 jours après chaque injection d'HUMENZA administrée à 21 jours d'intervalle, chez 50 enfants de 3 à 8 ans et 49 adolescents de 9 à 17 ans.

Le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion, en utilisant la méthode IH, étaient les suivants:

	Enfants De 3 à 8 ans	Adolescents De 9 à 17 ans	
	Nombre total de sujets inclus N = 50	Nombre total de sujets inclus N = 49	Sujets séronégatifs avant la vaccination N = 37
21 jours après la 1^{ère} dose			
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	100 % [92,9 ; 100]	100 % [92,6 ; 100]	100 % [90,5 ; 100]
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	100 % [92,9 ; 100]	100 % [92,6 ; 100]	100 % [90,5 ; 100]
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	124 [99,6 ; 156]	177 [130 ; 241]	203 [149 ; 276]
21 jours après la 2^{ème} dose			
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	100 % [92,7 ; 100]	100 % [92,7 ; 100]	100 % [90,5 ; 100]
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	100 % [92,7 ; 100]	100 % [92,6 ; 100]	100 % [90,5 ; 100]
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	883 [745 ; 1046]	527 [393 ; 706]	745 [620 ; 895]

* Proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal $\geq 1:40$

** Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $< 1:10$, proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal $\geq 1:40$ et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $\geq 1:10$, proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

*** Rapport de la moyenne géométrique (titres post-/pré-vaccinaux).

Tous les enfants de 3 à 8 ans étaient séronégatifs avant la vaccination.

Enfants (de 6 à 35 mois) :

Au cours d'un essai clinique en ouvert, deux demi-doses (0,25 ml) d'HUMENZA ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à 48 enfants de 6 à 11 mois et à 48 enfants de 12 à 35 mois.

L'immunogénicité 21 jours après chaque demi-dose (0,25 ml) d'HUMENZA en termes de taux de séroprotection, de taux de séroconversion et de facteur de séroconversion, en utilisant la méthode IH, était la suivante :

	Enfants De 6 à 11 mois	Enfants De 12 à 35 mois
	Nombre total de sujets inclus N = 48	Nombre total de sujets inclus N = 48
21 jours après la 1^{ère} dose		
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	95.7 % [85.5 ; 99.5]	97.8 % [88.5 ; 99.9]
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	95.7 % [85.5 ; 99.5]	97.8 % [88.5 ; 99.9]
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	39.9 [30.8 ; 51.7]	50.7 [38.1 ; 67.4]
21 jours après la 2^{ème} dose		
Taux de séroprotection* % [IC à 95 %]	100 % [91.8 ; 100]	100 % [92.5 ; 100]
Taux de séroconversion** % [IC à 95 %]	100 % [91.8 ; 100]	100 % [92.5 ; 100]
Facteur de séroconversion*** [IC à 95 %]	602 [495 ; 731]	543 [441 ; 670]

* Proportion de sujets ayant atteint un titre post-vaccinal $\geq 1:40$

** Pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $< 1:10$, proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal $\geq 1:40$ et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal $\geq 1:10$, proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 du titre pré- à post-vaccinal.

*** Rapport de la moyenne géométrique (titres post-/pré-vaccinaux).

Tous les enfants de 6 à 35 mois étaient séronégatifs avant la vaccination.

Informations issues des études non-cliniques

Une étude d'épreuve chez le furet montre une protection vaccinale similaire après une ou deux injections de la dose utilisée chez l'homme, sur la base de l'examen macroscopique des poumons, de la perte de poids (indicateur de la maladie après exposition) et de la charge virale dans les poumons et dans les voies aériennes supérieures.

La capacité d'une ou deux doses d'HUMENZA à protéger les furets contre l'infection pulmonaire a été évaluée. Des groupes de 7 furets ont été immunisés par voie intramusculaire (IM) soit avec une dose humaine d'HUMENZA (3,8 µg d'HA et une dose complète d'AF03) (à J21), soit avec une dose humaine administrée en 2 doses à trois semaines d'intervalle (à J0 et J21) et ont été comparés à un groupe témoin (adjuvant AF03 dilué dans du PBS). Quatre semaines après la dernière administration du vaccin, les furets ont été exposés à la souche homologue de type sauvage A/H1N1/Netherlands/602/2009. L'administration d'une seule dose humaine d'HUMENZA a induit, chez 100 % des animaux vaccinés, des titres IH ≥ 80 et des titres MN (microneutralisation) ≥ 160 spécifiques de la souche vaccinale et un schéma à deux doses a nettement augmenté (multiplication par au moins 5) les titres en anticorps IH et MN. Une perte de poids moyenne de 20 % a été observée dans le groupe témoin 4 jours après l'infection. Cette perte de poids a été réduite à ≤ 8 % chez les animaux ayant reçu 1 ou 2 doses d'HUMENZA. Quatre jours après l'exposition, dans le groupe témoin, les poumons ont été atteints dans 34 % des cas et les lésions pulmonaires étaient associées à des niveaux élevés de répllication virale dans le tissu pulmonaire ($\geq 4,7$ TCID₅₀/g de tissu). Chez les furets ayant reçu une ou deux doses d'HUMENZA, une réduction significative des lésions pulmonaires (respectivement 4 % et 1 % des poumons affectés) et de la charge virale pulmonaire (réduction de plus de 4 log₁₀) a été obtenue, avec pour résultat 86 % (6 furets sur 7) ou 100 % des furets, respectivement, ne présentant aucun virus détectable dans les poumons,. La protection contre l'infection pulmonaire était associée avec des titres IH induits par le vaccin ≥ 40 , titre décrit chez l'humain comme étant associé à une protection contre la grippe saisonnière. L'excrétion virale a été

évaluée en mesurant la réplication virale dans des prélèvements du nez et de la gorge, et les résultats ont démontré qu'HUMENZA avait la capacité de réduire de manière constante la charge virale dans les voies aériennes supérieures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques disponibles obtenues avec le vaccin HUMENZA ou avec le même vaccin mais avec une autre souche (A/H5N1) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et le développement, et d'une étude investigative de pneumopathologie.

Des injections répétées du vaccin ont induit une inflammation locale modérée chez les lapins, et il n'y a pas eu d'exacerbation de pneumopathie chez les singes après exposition au virus parent de type sauvage. Chez les lapins ayant reçu le vaccin ou l'adjuvant AF03 seul, il a été montré une légère augmentation de l'apoptose/nécrose dans les tissus lacrymaux, à des doses plus élevées que la dose humaine. Chez les lapines ayant reçu le vaccin avant accouplement et pendant la gestation il n'y a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal.

L'adjuvant, l'AF03, n'était ni mutagène ni clastogène, et a induit des modifications inflammatoires transitoires lors d'études de toxicité à doses répétées (chez les rats et les lapins). Les études de toxicité sur la reproduction et le développement chez les rats et les lapins avec l'AF03 n'ont montré aucun effet sur la fertilité des femelles, la grossesse, le développement embryo-fœtal et le début du développement post-natal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon d'antigène :

Thiomersal

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

Eau pour préparations injectables

Flacon d'adjuvant :

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

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

6 mois.

Après mélange, HUMENZA doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et doit être utilisé dans les 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pour les conditions de conservation après ouverture, voir la rubrique 6.3.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient :

- Une boîte de 10 flacons (verre de type I) de 1,5 ml de suspension (antigène) munis d'un bouchon (chlorobutyl).
- Une boîte de 10 flacons (verre de type I) de 4,5 ml d'émulsion (adjuvant) munis d'un bouchon (chlorobutyl).

Nombre de doses après mélange du contenu du flacon d'antigène dans le flacon d'adjuvant : 10 doses de 0,5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

HUMENZA se compose de 2 flacons distincts :

- un flacon contenant l'antigène (suspension)
- un flacon contenant l'adjuvant (émulsion)

Avant utilisation, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange du vaccin :

1. Avant le mélange extemporané, les deux flacons (antigène et adjuvant) doivent être amenés à température ambiante et doivent être tournés doucement entre les mains et inspectés visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou d'une altération de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas (y compris des particules de caoutchouc provenant du bouchon), le vaccin doit être jeté.
2. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stérile la totalité du contenu du flacon d'antigène et en l'ajoutant dans le flacon d'adjuvant.
3. Après addition de l'antigène à l'adjuvant, le mélange doit être agité doucement en faisant au moins 5 mouvements rotatifs. Après mélange, le vaccin est une émulsion blanche opaque.
4. Le volume d'HUMENZA après mélange est d'au moins 6 ml et permet de prélever plusieurs doses (flacon multidose). Pour la dose à administrer, voir la posologie recommandée en rubrique 4.2.
5. Après mélange, HUMENZA doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) (ne jamais mettre au congélateur) et doit être utilisé dans les 24 heures.
6. Pour faciliter la traçabilité et l'élimination au moment opportun des flacons partiellement utilisés, il est suggéré d'écrire clairement la date et l'heure du mélange sur l'étiquette du flacon d'adjuvant.

Instructions pour l'administration du vaccin :

1. Avant injection, le vaccin doit être amené à température ambiante en faisant tourner doucement le flacon entre les mains (pas plus de 5 minutes).
2. Avant chaque administration, le flacon multidose doit être agité doucement en faisant au moins 5 mouvements rotatifs.
3. Le contenu du flacon multidose ainsi que le contenu de la seringue après prélèvement doivent être inspectés visuellement. Le vaccin a l'apparence d'une émulsion blanche opaque. Si des écarts par rapport à cette description et/ou des particules étrangères sont observés (y compris des particules de caoutchouc provenant du bouchon), le vaccin doit être jeté.
4. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une nouvelle seringue stérile pour injection et être administrée par voie intramusculaire.

Un flacon multidose partiellement utilisé doit être immédiatement jeté si :

- le prélèvement stérile de la dose n'a pas été strictement observé.
- on suspecte le flacon partiellement utilisé d'avoir été contaminé.
- il existe une preuve visible de contamination, telle qu'un changement d'aspect.

Afin de garder la traçabilité du produit reçu par chaque vacciné, le nom du vaccin et le numéro de lot doivent être enregistrés à l'aide des étiquettes autocollantes fournies dans la boîte contenant à la fois les flacons d'antigène et d'adjuvant.

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

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

Sanofi Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon
France

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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