

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Celvapan suspension injectable

Vaccin grippal (H1N1)v (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vaccin grippal à virion entier, inactivé, contenant l'antigène de la souche* :

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgrammes**
par dose de 0,5 ml

* cultivée sur cellules Vero (lignée cellulaire continue d'origine mammifère)

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

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.

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension transparente à opalescente et translucide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe due au virus A (H1N1)v 2009 (voir rubrique 4.4).

Celvapan doit être utilisé selon les recommandations Officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations posologiques tiennent compte des données disponibles des études cliniques en cours chez des sujets sains ayant reçu deux doses de Celvapan (H1N1)v.

Des données limitées d'immunogénicité et de sécurité issues d'études cliniques sont disponibles pour Celvapan (H1N1)v chez les adultes sains, les personnes plus âgées et les enfants (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Adultes et sujets plus âgés

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

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

Enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans

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

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

Enfants âgés de 6 à 35 mois

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

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

Enfants de moins de 6 mois

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

Pour plus d'informations, voir rubriques 4.8 et 5.1.

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

Mode d'administration

L'immunisation doit être réalisée par voie intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse, en fonction de la masse musculaire.

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des constituants du vaccin ou aux résidus à l'état de traces (par exemple formaldéhyde, benzonase, saccharose).

Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'administration de ce vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la (aux) substance(s) active(s), à l'un des excipients ou résidus à l'état de traces tels que formaldéhyde, benzonase ou saccharose doit faire l'objet de précautions.

Des réactions d'hypersensibilité et notamment d'anaphylaxie ont été signalées suite à l'administration de Celvapan (voir rubrique 4.3). Ces réactions ont été observées chez des patients ayant des antécédents d'allergies multiples et des patients sans allergie connue.

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

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile sévère ou d'infection aiguë.

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

Il n'y a pas de données concernant l'administration de Celvapan par voie sous-cutanée. Aussi, les professionnels de santé doivent donc 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 saignement.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

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

Il n'y a pas de données de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger Celvapan avec d'autres vaccins (H1N1)v.

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

Il n'existe aucune donnée sur la co-administration de Celvapan avec d'autres vaccins. Cependant, si la coadministration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

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

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et surtout le virus T-Lymphotrope Humain de type 1 (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 Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité de Celvapan lors de la grossesse et de l'allaitement a été évaluée chez un nombre limité de femmes enceintes.

Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux saisonniers inactivés sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations, ou de toxicité fœtale ou néonatale.

Les études de toxicité sur la reproduction ou le développement sur l'animal avec des vaccins utilisant une souche de H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 et A/Indonesie/05/2005) n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects concernant la fécondité des femelles, la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

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

Celvapan peut être administré chez les femmes qui allaitent.

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

Certains effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- Essais cliniques menés avec Celvapan (H1N1)v

Adultes et personnes plus âgées

Dans une étude clinique, la dose de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a été administrée à des adultes de 18 à 59 ans (N=101) et à des personnes plus âgées (plus de 60 ans) (N=101). Les données de sécurité après la première et la deuxième vaccinations suggèrent un profil de sécurité similaire à celui rapporté pour les vaccins grippaux utilisant une souche H5N1.

Les réactions indésirables des essais cliniques menés avec Celvapan (H1N1)v dans des populations adultes et plus âgées saines figurent au tableau suivant.

Etude des réactions indésirables des essais cliniques (H1N1)v		
Classe de système d'organe	Terme MedDRA préféré	Fréquence ¹
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Nasopharyngite	Fréquent
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES	Insomnie	Fréquent
AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	Céphalée	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
AFFECTIONS OCULAIRES	Irritation oculaire	Fréquent
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES	Douleur pharyngo-laryngée	Fréquent
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Douleur abdominale	Fréquent
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Hyperhidrose	Fréquent
	Rash	Fréquent
	Urticaire	Fréquent
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES	Arthralgies	Fréquent
	Myalgies	Fréquent
TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Fatigue	Très fréquent
	Fièvre	Fréquent
	Frissons	Fréquent
	Malaise	Fréquent
	Réactions au point d'injection	
	• Douleur au point d'injection	Fréquent
	• Induration au point d'injection	Fréquent
	• Erythème au point d'injection	Fréquent
	• Gonflement au point d'injection	Fréquent
	Altérations de mouvements au point d'injection	Fréquent

La fréquence des réactions indésirables est classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans

Dans le cadre d'un essai clinique, la dose de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a été administrée à 51 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans et à 51 enfants âgés de 3 à 8 ans. L'incidence et la nature des symptômes après la première et la seconde vaccination étaient comparables à celles observées chez les adultes et les personnes plus âgées vaccinés par Celvapan.

Enfants âgés de 6 à 35 mois

Dans le cadre d'un essai clinique, la dose de 7,5 µg de Celvapan (H1N1)v a été administrée à 49 nourrissons et jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois.

¹ représente la fréquence la plus élevée observée dans la population d'étude adulte ou âgée saine.

Les réactions indésirables des essais cliniques pédiatriques menés avec CELVAPAN (H1N1)v figurent au tableau suivant.

Etude des réactions indésirables des essais cliniques H1N1v				
Classe de système d'organe	Terme MedDRA préféré	Fréquence		
		9 – 17 ans	3 – 8 ans	6 – 35 mois
TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION	Appétit diminué	-	-	Fréquent
AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES	Trouble du sommeil	-	-	Très fréquent
	Agitation	-	-	Fréquent
AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	Céphalées	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Pleurs	-	-	Fréquent
	Somnolence	-	-	Fréquent
AFFECTIONS DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE	Vertige	Fréquent	-	-
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES	Toux	-	-	Fréquent
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Douleur abdominale	Fréquent	-	Fréquent
	Nausées	Fréquent	-	Fréquent
	Vomissement	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Diarrhée	-	Fréquent	Fréquent
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Hyperhidrose	-	-	Fréquent
	Rash	-	-	Fréquent
AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES	Myalgies	Fréquent	-	-
	Extrémités douloureuses	Fréquent	-	-
TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Fatigue	-	Fréquent	-
	Fièvre	-	Fréquent	Très fréquent
	Frissons	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Irritabilité	-	-	Fréquent
	Malaise	-	-	Fréquent
	Reactions au point d'injection			
	• Douleur au point d'injection	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
	• Induration au point d'injection	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	• Erythème au point d'injection	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	• Gonflement au point d'injection	Fréquent	Fréquent	Fréquent

La fréquence des réactions indésirables est classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$).

• Essais cliniques avec une formulation de Celvapan contenant une souche H5N1

Des essais cliniques ont été menés avec une formulation de Celvapan contenant une souche H5N1 (voir rubrique 5.1) chez environ 3 700 adultes (entre 18 et 60 ans et plus) et dans des groupes à risques spéciaux d'environ 300 sujets chacun, composés de patients immunodéprimés et de personnes atteintes de maladies chroniques.

La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère, de courte durée et qualitativement similaires à ceux induits par les vaccins grippaux. Les effets indésirables étaient moins nombreux lors de la deuxième dose du vaccin que lors de la première dose. Le profil de sécurité des sujets sains de plus de 60 ans, des sujets immunodéprimés et des patients atteints de maladies chroniques était similaire à celui des sujets sains.

- Surveillance après commercialisation

Etude observationnelle pandémique avec CELVAPAN (H1N1)v

Dans une étude observationnelle de sécurité portant sur 3 216 sujets âgés de 6 mois à 60 ans ou plus, la nature des effets indésirables était conforme à celle des effets observés dans d'autres études cliniques portant sur des adultes et des enfants. Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec une fréquence plus élevée que dans les autres études cliniques :

Adultes âgés de 18 ans et plus :

Très fréquent : douleur au point d'injection, rougeur au point d'injection, douleurs musculaires
Peu fréquent : syndrome pseudo-grippal

Enfants et adolescents de 5 à 17 ans :

Très fréquent : fatigue, céphalées
Peu fréquent : toux

Enfants de 6 mois à 5 ans :

Très fréquent : rougeur au point d'injection, endormissement, irritabilité, perte d'appétit, pleurs

Celvapan (H1N1)v

Les réactions indésirables suivantes ont été observées au cours de la surveillance après commercialisation chez l'adulte et l'enfant vaccinés avec Celvapan (H1N1)v.

La fréquence de ces réactions indésirables n'est pas connue.

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique* Hypersensibilité*

Affections du système nerveux :

Convulsion épileptique
Hypothermie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Angioedème

*Ces réactions se sont manifestées par une détresse respiratoire, une hypotension, une tachycardie, une tachypnée, une cyanose, de la fièvre, des bouffées congestives, un angioedème et un urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Douleurs aux extrémités (rapportée dans la plupart des cas dans le bras d'injection du vaccin)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Syndrome pseudo-grippal

Vaccins trivalents contre la grippe saisonnière

Au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière cultivés sur œufs, les effets indésirables graves suivants ont été rapportés :

Peu fréquent :

Réactions cutanées généralisées.

Rare :

Névralgie, paresthésie, thrombocytopénie transitoire.

Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins grippaux, Code ATC : J07BB01

Les études cliniques avec Celvapan (H1N1)v apportent actuellement :

- Des données d'immunogénicité et de sécurité obtenues trois semaines après l'administration de deux doses de Celvapan (H1N1)v à des adultes sains âgés de 18 ans et plus.
- Des données d'immunogénicité et de sécurité obtenues trois semaines après l'administration de deux doses de Celvapan (H1N1)v à des enfants sains âgés de 6 mois à 17 ans.

Les études cliniques menées avec une formulation de Celvapan contenant l'hémagglutinine dérivée de la souche A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) administrée au jour 0 et au jour 21 apportent :

- Des données d'immunogénicité et de sécurité chez des adultes sains, y compris des personnes plus âgées.
- Des données d'immunogénicité et de sécurité dans des groupes à risques spéciaux (patients immunodéprimés et malades chroniques)

Réponse immunitaire vis-à-vis de la souche A/California/07/2009(H1N1)v

L'immunogénicité du vaccin contenant 7,5 µg de HA sans adjuvant dérivée de la souche A/California/07/2009 (H1N1)v a été évaluée dans le cadre d'études cliniques portant sur des adultes âgés de 18 ans et plus (N=200), sur des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans (N=102), et sur des

nourrissons et des jeunes enfants de 6 à 35 mois (N=68) avec une injection au jour 0 et une injection au jour 21.

Adultes âgés de 18 ans et plus

Après la vaccination, les taux de séroprotection et de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés pour les anticorps anti-HA par hémolyse radiale simple (SRH) chez les adultes âgés de 18 à 59 ans et chez les adultes plus âgés (60 ans et plus) ont été les suivants :

Test SRH	Tous les sujets		Sujets séronégatifs à l'inclusion ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{nde} dose	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{nde} dose
18-59 ans	N=99		N=33	
Taux de séroprotection*	75,8 % (66,1 ; 83,8)	80,8 % (71,7 ; 88,0)	69,7 % (51,3 ; 84,4)	78,8 % (61,1 ; 91,0)
Taux de séroconversion**	64,6 % (54,4 ; 74,0)	70,7 % (60,7 ; 79,4)	69,7 % (51,3 ; 84,4)	78,8 % (61,1 ; 91,0)
Facteur de séroconversion***	3,4 (2,8 ; 4,3)	4,1 (3,3 ; 5,1)	7,1 (4,5 ; 11,0)	9,5 (6,5 ; 13,8)
≥ 60 ans	N=101		N=22	
Taux de séroprotection*	76,2 % (66,7 ; 84,1)	82,2 % (73,3 ; 89,1)	50,0 % (20,2 ; 71,8)	63,6 % (40,7 ; 82,8)
Taux de séroconversion**	28,7 % (20,1 ; 38,6)	35,6 % (26,4 ; 45,8)	50,0 % (28,2 ; 71,8)	63,6 % (40,7 ; 82,8)
Facteur de séroconversion***	1,8 (1,5 ; 2,1)	2,0 (1,7 ; 2,4)	3,9 (2,3 ; 6,7)	5,6 (3,4 ; 9,2)

* surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$

** surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$ (si l'échantillon à l'inclusion est négatif) ou augmentation de 50 % de la surface SRH si l'échantillon à l'inclusion $> 4 \text{ mm}^2$

*** augmentation des moyennes géométriques

Après la vaccination, le pourcentage de sujets présentant un titre en anticorps neutralisants ≥ 40 , le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés par microneutralisation (MN), chez les adultes âgés de 18 à 59 ans et chez les adultes plus âgés (60 ans et plus), ont été les suivants :

Test MN	Tous les sujets		Sujets séronégatifs à l'inclusion ($< 1:10$)	
	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{nde} dose	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{nde} dose
18-59 ans	N=100		N=39	
Taux de séroneutralisation*	87,0 % (78,8 ; 92,9)	98,0 % (92,9 ; 99,8)	74,4 % (57,9 ; 87,0)	97,4 % (86,2 ; 99,9)
Taux de séroconversion**	80,0 % (70,8 ; 87,3)	86,9 % (78,6 ; 92,8)	84,6 % (69,5 ; 94,1)	97,4 % (86,2 ; 99,9)
Facteur de séroconversion***	21,3 (14,6 ; 31,2)	29,0 (20,5 ; 41,0)	28,8 (15,2 ; 54,5)	55,3 (32,0 ; 95,6)
≥ 60 ans	N=101		N=34	
Taux de séroneutralisation*	70,3 % (60,4 ; 79,0)	82,2 % (73,3 ; 89,1)	55,9 % (37,9 ; 72,8)	76,3 % (59,8 ; 88,6)
Taux de séroconversion**	55,4 % (45,2 ; 65,3)	71,3 % (61,4 % ; 79,9)	73,5 % (55,6 ; 87,1)	94,7 % (82,3 ; 99,4)
Facteur de séroconversion***	5,0 (3,8 ; 6,6)	7,6 (5,9 ; 9,9)	7,1 (4,4 ; 11,3)	15,0 (10,1 ; 22,2)

* titre MN $\geq 1:40$

** titre MN multiplié par ≥ 4

*** augmentation des moyennes géométriques

La persistance des anticorps anti-HA 180 jours après la première vaccination telle que mesurée par hémolyse radiale simple (SRH) et par microneutralisation (MN) chez les adultes de 18 à 59 ans et chez les personnes plus âgées (60 ans et plus) était la suivante :

Persistance des anticorps	Tous les sujets		Sujets séronégatifs à l'inclusion ($< 1:10$)	
	Jour 181		Jour 181	
	SRH	MN	SRH	MN
18-59 ans	N=98	N=98	N=33	N=32
Taux de séroprotection/ séronéutrisation*	80,6 % (71,4 ; 87,9)	94,9 % (88,5 ; 98,3)	78,8 % (61,1 ; 91,0)	90,6 % (75,0 ; 98,0)
Taux de séroconversion**	68,4 % (58,2 ; 77,4)	83,7 % (74,8 ; 90,4)	78,8 % (61,1 ; 91,0)	96,9 % (83,6 ; 99,8)
Facteur de séroconversion***	3,6 (2,9 ; 4,4)	15,0 (11,0 ; 20,4)	8,0 (5,7 ; 11,4)	20,0 (17,7 ; 50,8)
≥ 60 ans	N=101	N=101	N=22	N=24
Taux de séroprotection/ séronéutrisation*	80,2 % (71,1 ; 87,5)	79,2 % (68,9 ; 85,8)	59,1 % (36,4 ; 79,3)	66,7 % (44,7 ; 84,4)
Taux de séroconversion**	30,7 % (21,9 ; 40,7)	54,5 % (44,2 ; 64,4)	59,1 % (36,4 ; 79,3)	83,3 % (62,6 ; 95,3)
Facteur de séroconversion***	1,8 (1,5 ; 2,1)	4,6 (3,7 ; 5,7)	4,6 (1,9 ; 7,3)	8,9 (5,6 ; 14,0)

* surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$; titre MN $\geq 1:40$;

** surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$ (si l'échantillon à l'inclusion est négatif) ou augmentation de 50 % de la surface SRH si l'échantillon à l'inclusion $> 4 \text{ mm}^2$; titre MN multiplié par > 4 ;

*** augmentation des moyennes géométriques

Enfants et adolescents (3 à 17 ans)

Les taux de séroprotection et de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés pour les anticorps anti-HA par hémolyse radiale simple (SRH) chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 17 ans ont été les suivants :

Test SRH	Tous les sujets		Sujets séronégatifs à l'inclusion ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	21 jours après		21 jours après	
	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{ème} dose	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{ème} dose
3-8 ans	N=51		N=31	
Taux de séroprotection*	51,0 % (36,6 ; 65,2)	88,2 % (76,1 ; 95,6)	58,1 % (39,1 ; 75,5)	93,5 % (78,6 ; 99,2)
Taux de séroconversion**	47,1 % (32,9 ; 61,5)	88,2 % (76,1 ; 95,6)	58,1 % (39,1 ; 75,5)	93,5 % (78,6 ; 99,2)
Facteur de séroconversion***	3,5 (2,5 ; 4,9)	8,6 (6,6 ; 11,3)	5,8 (3,9 ; 8,8)	15,0 (12,4 ; 18,1)
9-17 ans	N=50		N=29	
Taux de séroprotection*	80,0 % (66,3 ; 90,0)	88,0 % (75,7 ; 95,5)	82,8 % (64,2 ; 94,2)	93,1 % (77,2 ; 99,2)
Taux de séroconversion**	74,0 % (59,7 ; 85,4)	84,0 % (70,9 ; 92,8)	82,8 % (64,2 ; 94,2)	93,1 % (77,2 ; 99,2)
Facteur de séroconversion***	6,8 (5,0 ; 9,2)	8,9 (6,6 ; 11,9)	9,8 (6,9 ; 14,0)	13,8 (10,3 ; 18,4)

* surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$

** surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$ (si l'échantillon à l'inclusion est négatif) ou augmentation de 50 % de la surface SRH si l'échantillon à l'inclusion $> 4 \text{ mm}^2$

*** augmentation des moyennes géométriques

Après la vaccination, le pourcentage de sujets présentant un titre en anticorps neutralisants ≥ 40 , le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés par microneutralisation (MN) chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 17 ans ont été les suivants :

Test MN	Tous les sujets		Sujets séronégatifs à l'inclusion ($< 1:10$)	
	21 jours après		21 jours après	
	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{nde} dose	la 1 ^{ère} dose	la 2 ^{nde} dose
3-8 ans	N=51		N=47	
Taux de séroneutralisation*	84,3 % (71,4 ; 93,0)	100,0 % (93,0 ; 100,0)	83,0 % (69,2 ; 92,4)	100,0 % (92,5 ; 100,0)
Taux de séroconversion**	94,1 % (83,8 ; 98,8)	100,0 % (93,0 ; 100,0)	93,6 % (82,5 ; 98,7)	100,0 % (92,5 ; 100,0)
Facteur de séroconversion***	12,9 (9,5 ; 17,5)	156,9 (119,4 ; 206,2)	13,5 (9,7 ; 18,8)	158,2 (131,1 ; 215,7)
9-17 ans	N=51		N=24	
Taux de séroneutralisation*	94,1 % (83,8 ; 98,8)	100,0 % (93,0 ; 100,0)	91,2 % (76,3 ; 98,1)	100,0 % (89,7 ; 100,0)
Taux de séroconversion**	100,0 % (93,0 ; 100,0)	100,0 % (93,0 ; 100,0)	100,0 % (89,7 ; 100,0)	100,0 % (89,7 ; 100,0)
Facteur de séroconversion***	33,3 (22,2 ; 50,0)	115,6 (87,4 ; 152,8)	29,2 (17,9 ; 47,7)	137,5 (99,5 ; 189,9)

* titre MN $\geq 1:40$

** titres MN multipliés par ≥ 4

*** augmentation des moyennes géométriques

La persistance des anticorps anti-HA 180 jours et 360 jours après la première vaccination telle que mesurée par hémolyse radiale simple (SRH) et par microneutralisation (MN) chez les enfants et les adolescents de 3 à 17 ans était la suivante :

Persistance des anticorps	Jour 181		Jour 361	
	SRH	MN	SRH	MN
9 à 17 ans	N=50	N=47	N=29	N=27
Taux de séroprotection/séroneutralisation*	98,0 % (88,4 ; 99,9)	100 % (92,5 ; 100,0)	96,6 % (82,2 ; 99,9)	88,9 % (70,8 ; 97,6)
Taux de séroconversion**	92,0 % (80,8 ; 97,8)	100 % (92,5 ; 100,0)	93,1 % (77,2 ; 99,2)	96,3 % (81,0 ; 99,9)
Facteur de séroconversion***	7,8 (6,2 ; 9,9)	66,4 (47,4 ; 93,1)	6,5 (4,7 ; 9,0)	26,7 (16,6 ; 43,1)
3 à 8 ans	N=51	N=47	N=33	N=31
Taux de séroprotection/séroneutralisation*	79,6 % (65,7 ; 89,8)	100 % (92,5 ; 100,0)	54,5 % (36,4 ; 71,9)	100 % (88,8 ; 100,0)
Taux de séroconversion**	77,6 % (63,4 ; 88,2)	100 % (92,5 ; 100,0)	57,6 % (39,2 ; 74,5)	96,8 % (83,3 ; 99,9)
Facteur de séroconversion***	5,6 (4,5 ; 7,1)	59,5 (45,1 ; 78,3)	4,5 (3,4 ; 6,1)	26,5 (18,5 ; 37,9)

* surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$; titre MN $\geq 1:40$;

** surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$ (si l'échantillon à l'inclusion est négatif) ou augmentation de 50 % de la surface SRH si l'échantillon à l'inclusion $> 4 \text{ mm}^2$; titres MN multipliés par > 4 ;

*** augmentation des moyennes géométriques

Nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois

Les taux de séroprotection et de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés pour les anticorps anti-HA par hémolyse radiale simple (SRH) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois ont été les suivants :

Test SRH	Tous les sujets		Sujets séronégatifs à l'inclusion ($\leq 4 \text{ mm}^2$)	
	la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{nde} dose	la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{nde} dose
6-11 mois	N=19		N=15	
Taux de séroprotection*	31,6 % (12,6 ; 56,6)	78,9 % (54,4 ; 93,9)	33,3 % (11,8 ; 61,6)	80,0 % (51,9 ; 95,7)
Taux de séroconversion**	31,6 % (12,6 ; 56,6)	84,2 % (60,4 ; 96,6)	33,3 % (11,8 ; 61,6)	80,0 % (51,9 ; 95,7)
Facteur de séroconversion***	1,9 (1,2 ; 3,0)	7,6 (4,9 ; 11,7)	2,1 (1,1 ; 3,7)	9,0 (5,6 ; 14,5)
12-35 mois	N=49		N=49	
Taux de séroprotection*	24,5 % (13,3 ; 38,9)	95,9 % (86,0 ; 99,5)	20,0 % (9,1 ; 35,6)	95,0 % (83,1 ; 99,4)
Taux de séroconversion**	22,4 % (11,8 ; 36,6)	91,8 % (80,4 ; 97,7)	20,0 % (9,1 ; 35,6)	95,0 % (83,1 ; 99,4)
Facteur de séroconversion***	1,8 (1,4 ; 2,5)	11,2 (9,3 ; 13,1)	1,8 (1,3 ; 2,5)	12,5 (10,7 ; 14,5)

* surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$

** surface SRH $> 25 \text{ mm}^2$ (si l'échantillon à l'inclusion est négatif) ou augmentation de 50 % de la surface SRH si l'échantillon à l'inclusion $> 4 \text{ mm}^2$

*** augmentation des moyennes géométriques

Après la vaccination, le pourcentage de sujets présentant un titre en anticorps neutralisants ≥ 40 , le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion mesurés par microneutralisation (MN) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois ont été les suivants :

Test MN	Tous les sujets		Sujets séronégatifs à l'inclusion ($< 1:10$)	
	la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{nde} dose	la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{nde} dose
6-11 mois	N=17		N=17	
Taux de séroneutralisation*	35,3 % (14,2 ; 61,7)	100 % (82,4 ; 100,0)	35,3 % (14,2 ; 61,7)	100 % (82,4 ; 100,0)
Taux de séroconversion**	76,5 % (50,1 ; 93,2)	100 % (82,4 ; 100,0)	76,5 % (50,1 ; 93,2)	100 % (82,4 ; 100,0)
Facteur de séroconversion***	4,5 (2,7 ; 7,5)	60,6 (27,9 ; 131,7)	4,5 (2,7 ; 7,5)	60,6 (27,9 ; 131,7)
12-35 mois	N=49		N=48	
Taux de séroneutralisation*	55,1 % (40,2 ; 69,3)	100 % (92,7 ; 100,0)	54,2 % (39,2 ; 68,6)	100,0 % (92,6 ; 100,0)
Taux de séroconversion**	75,5 % (61,1 ; 86,7)	100 % (92,7 ; 100,0)	75,0 % (60,4 ; 86,4)	100,0 % (92,6 ; 100,0)
Facteur de séroconversion***	6,6 (4,6 ; 9,4)	108,0 (75,5 ; 154,5)	6,7 (4,7 ; 9,6)	112,4 (78,7 ; 160,5)

* titre MN $\geq 1:40$

** titres MN multipliés par ≥ 4

*** augmentation des moyennes géométriques

La persistance des anticorps anti-HA 180 jours et 360 jours après la première vaccination telle que mesurée par hémolyse radiale simple (SRH) et par microneutralisation (MN) chez les nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois était la suivante :

Persistance des anticorps	Jour 181		Jour 361	
	SRH	MN	SRH	MN
12 à 35 mois	N=47	N=47	N=31	N=31
Taux de séroprotection/ séronéutralisation*	68,1 % (52,9 ; 80,9)	100 % (92,5 ; 100,0)	48,8 % (30,2 ; 66,9)	90,3 % (74,2 ; 98,0)
Taux de séroconversion**	63,8 % (48,5 ; 77,3)	100 % (92,5 ; 100,0)	45,2 % (27,3 ; 64,0)	93,5 % (78,6 ; 99,2)
Facteur de séroconversion ***	5,7 (4,7 ; 7,0)	40,2 (29,2 ; 55,4)	4,1 (3,0 ; 5,5)	18,3 (11,2 ; 29,8)
6 à 11 mois	N=16	N=13	N=13	N=11
Taux de séroprotection/ séronéutralisation*	37,5 % (15,2 ; 64,6)	100 % (75,3 ; 100,0)	30,8 % (9,1 ; 61,4)	81,8 % (48,2 ; 97,7)
Taux de séroconversion**	37,5 % (15,2 ; 64,6)	100 % (75,3 ; 100,0)	30,8 % (9,1 ; 61,4)	100 % (71,5 ; 100,0)
Facteur de séroconversion ***	2,9 (2,0 ; 4,4)	19,3 (13,8 ; 27,0)	2,6 (1,5 ; 4,5)	17,6 (7,1 ; 43,4)

* surface SRH > 25 mm² ; titre MN ≥1:40 ;

** surface SRH > 25 mm² (si l'échantillon à l'inclusion est négatif) ou augmentation de 50 % de la surface SRH si l'échantillon à l'inclusion > 4 mm² ; titres MN multipliés par > 4 ;

*** augmentation des moyennes géométriques

Après un rappel à 12 mois avec un vaccin grippal virosomal trivalent autorisé pour la saison de la grippe 2010/2011 dans l'hémisphère nord, les taux de séroprotection et de séroconversion et les facteurs de séroconversion (comparés aux taux d'anticorps avant le rappel) du composant H1N1 tels que mesurés par SRH et MN étaient les suivants

21-28 jours après le rappel	9 à 17 ans		3 à 8 ans	
	SRH	MN	SRH	MN
	N=29	N=27	N=33	N=31
Taux de séroprotection/ séronéutralisation*	100 % (80,1 ; 100,0)	100 % (87,2 ; 100,0)	100 % (89,4 ; 100,0)	100 % (88,8 ; 100,0)
Taux de séroconversion**	40,0 % (22,7 ; 59,4)	93,1 % (77,2 ; 99,2)	85,3 % (68,9 ; 95,0)	100 % (89,7 ; 100,0)
Facteur de séroconversion ***	1,5 (1,3 ; 1,7)	13,7 (9,4 ; 20,0)	2,7 (2,2 ; 3,4)	29,8 (20,1 ; 44,1)
	12 à 35 mois		6 à 11 mois	
	N=31	N=29	N=11	N=9
Taux de séroprotection/ séronéutralisation*	100 % (88,8 ; 100,0)	100 % (88,1 ; 100,0)	100 % (71,5 ; 100,0)	100 % (66,4 ; 100,0)
Taux de séroconversion**	87,1 % (70,2 ; 96,4)	96,6 % (82,2 ; 99,9)	90,9 % (58,7 ; 99,8)	100 % (71,5 ; 100,0)
Facteur de séroconversion ***	3,6 (2,8 ; 4,6)	38,7 (23,9 ; 62,7)	4,9 (2,7 ; 8,9)	29,1 (11,6 ; 73,1)

* surface SRH > 25 mm² ; titre MN ≥1:40 ;

** surface SRH > 25 mm² (si l'échantillon à l'inclusion est négatif) ou augmentation de 50 % de la surface SRH si l'échantillon à l'inclusion > 4 mm² ; titres MN multipliés par > 4 ;

*** augmentation des moyennes géométriques

Réponse immunitaire contre une formulation de Celvapan contenant des souches A/H5N1

Deux études cliniques ont évalué l'immunogénicité du vaccin sans adjuvant contenant 7,5 µg d'hémagglutinines de la souche A/Vietnam/1203/2004 chez des adultes âgés de 18 à 59 ans (N=312) et des sujets plus âgés (60 ans et plus) (N=272) selon un schéma vaccinal à 0 et 21 jours.

Les taux de séroprotection et de séroconversion et les facteurs de séroconversion rapportés chez les adultes et les sujets plus âgés étaient comparables avec Celvapan (H1N1)v.

Résultats d'une étude sur l'efficacité du vaccin menée à Jersey

L'efficacité du vaccin pandémique contre le syndrome pseudo-grippal avec assistance médicale et confirmation en laboratoire de la souche A(H1N1)v a été évaluée pour la campagne de vaccination 2009/2010 à Jersey dans le cadre d'une étude de cas-témoins (PCR négative). Les enfants plus jeunes (6 mois à 9 ans) ont reçu Celvapan et les enfants plus âgés (9 à 18 ans) un vaccin pandémique fragmenté avec adjuvant. Aucun échec vaccinal n'a été rapporté dans ces groupes pédiatriques. L'efficacité d'une dose de vaccin pandémique chez les enfants était de 100 % (IC à 95 % : 70-100 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données non cliniques obtenues avec Celvapan contenant une souche H5N1 ont montré des altérations des taux d'enzymes hépatiques et de calcium dans des études de toxicité en administration répétée chez les rats. Aucune altération de la fonction hépatique de ce genre n'a été constatée à ce jour dans des études cliniques sur l'homme. Les altérations du métabolisme du calcium n'ont pas encore été étudiées dans des études cliniques sur l'homme.

Des études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur la fertilité des femelles, ni de toxicité embry-fœtale, prénatale et postnatale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Polysorbate 80

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

18 mois

Le produit doit être utilisé immédiatement après la première ouverture. Toutefois, la stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de suspension (10 doses de 0,5 ml) en flacon (verre de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle). Boîte de 20 flacons multidoses.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Chaque dose de vaccin de 0,5 ml est prélevée dans une seringue pour injection.

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

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

République Tchèque

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

EU/1/08/506/001

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

04/03/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du (des) principes(s) actif(s) d'origine biologique

Baxter BioScience s.r.o.
Jevany Bohumil 138
CZ-281 63 Kostelec nad Cernymi lesy
République tchèque

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Autriche

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

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Autriche

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

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

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour le produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Celvapan suspension injectable

Vaccin grippal (H1N1)v (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Vaccin grippal à virus entier, inactivé, contenant l'antigène de la souche* :

A/California/07/2009 (H1N1)v 7,5 microgrammes**
par dose de 0,5 ml

* cultivée sur cellules Vero (lignée cellulaire continue d'origine mammifère)

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Trométamol,
chlorure de sodium,
eau pour préparations injectables,
polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

20 flacons multidoses (10 doses par flacon – 0,5 ml par dose)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intramusculaire.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.

Agiter avant emploi.

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

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

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

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

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

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

Éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.

Bohumil 138

28163 Jevany

République Tchèque

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

EU/1/08/506/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE POUR LE FLACON DE 10 DOSES

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

Celvapan suspension injectable
Vaccin grippal (H1N1)v (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter avant emploi

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose (10 doses de 0,5 ml par flacon)

6. AUTRES

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jerny
République Tchèque

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

CELVAPAN suspension injectable

Vaccin grippal (H1N1)v (virion entier, cultivé sur cellule Vero, inactivé)

Veillez lire attentivement cette notice avant de vous faire vacciner car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

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

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

Celvapan est un vaccin pour prévenir la grippe due au virus A(H1N1)v 2009.

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

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

Vous ne devez pas recevoir Celvapan :

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine menaçant le pronostic vital à l'un des composants de Celvapan ou à tout autre composant pouvant être présents à l'état de traces tel que formaldéhyde, benzonase, saccharose.
 - Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'avoir le vaccin.

Avertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Celvapan si :

- vous avez présenté une réaction allergique autre qu'une réaction allergique soudaine menaçant le pronostic vital, à l'un des composants contenu dans le vaccin, au formaldéhyde, benzonase, ou au saccharose. (voir rubrique 6. Informations supplémentaires).
- vous avez une infection sévère accompagnée d'une température élevée (plus de 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne telle qu'un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin ou votre infirmier/ère déterminera si vous pouvez être vacciné avec Celvapan.

- votre système immunitaire est affaibli, la réponse immunitaire au vaccin peut être réduite.
- vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Celvapan, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Celvapan.
- vous avez des problèmes de saignement ou que vous vous faites facilement des bleus.

Si vous l'une de ces situations vous concerne (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Celvapan, car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

Autres médicaments et Celvapan

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez de concevoir une grossesse, demandez conseil à votre médecin pour savoir si vous devez recevoir Celvapan.

Le vaccin peut être utilisé lorsque vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains effets mentionnés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » peuvent affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment est administré Celvapan

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

Le vaccin sera injecté dans un muscle (habituellement dans le haut du bras). Il ne doit jamais être injecté dans une veine.

Adultes et sujets plus âgés :

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

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

Enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans :

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

Une seconde dose du vaccin doit être injectée 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 Celvapan est administré pour la première dose, il est recommandé d'utiliser Celvapan (et non un autre vaccin contre (H1N1)v) pour terminer le schéma de vaccination.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Celvapan est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques peuvent survenir après la vaccination et dans de rares cas celles-ci peuvent, conduire à un choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitements d'urgence pour de tels cas.

Effets indésirables observés lors des études cliniques chez les adultes et personnes plus âgées

Les effets indésirables suivants sont survenus avec Celvapan (H1N1)v au cours des études cliniques portant sur des adultes, y compris des personnes plus âgées. Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables a été de nature modérée et de courte durée.

Très fréquents :

- Maux de tête
- Fatigue

Fréquents :

- Nez qui coule et mal de gorge
- Insomnie (difficultés à dormir)
- Sensation vertigineuse
- Irritation oculaire
- Douleur à l'estomac
- Sudation excessive
- Rash, éruptions urticariennes
- Douleurs musculaires et articulaires
- Fièvre, frissons, malaise
- Douleur, rougeur, gonflement ou induration au point d'administration de l'injection, réduction du mouvement dans le bras ayant subi l'injection

Effets indésirables observés lors des études cliniques chez les enfants

Enfants et adolescents entre 6 mois et 17 ans

Dans une étude clinique, la fréquence et le type d'effets indésirables après la première et la deuxième injections étaient globalement similaires à ceux des populations adultes et plus âgées utilisant Celvapan. Toutefois, certaines différences ont été observées en termes de fréquence et de type d'effets indésirables. Plus spécifiquement, des maux de tête, des vertiges (sensation vertigineuse), une toux, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs dans les bras ou les jambes et une fatigue ont été observés fréquemment chez les enfants et les adolescents.

En outre, une douleur au point d'injection était très fréquente chez les 9 à 17 ans.

Chez les enfants de 6 à 35 mois, un sommeil troublé et une fièvre étaient très fréquents et un appétit diminué, une agitation, une irritabilité, des pleurs et une somnolence étaient fréquents.

Effets indésirables observés lors de l'étude observationnelle pandémique avec CELVAPAN (H1N1)v

Les résultats d'une étude clinique menée sur un vaccin commercialisé ont confirmé le profil de sécurité observé dans les études cliniques. Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec une fréquence plus élevée que dans les autres études cliniques :

Adultes âgés de 18 ans et plus :

Très fréquent : douleur et rougeur au point d'administration de l'injection, douleurs musculaires
Peu fréquent : syndrome pseudo-grippal

Enfants et adolescents de 5 à 17 ans :

Très fréquent : fatigue, céphalées
Peu fréquent : toux

Enfants de 6 mois à 5 ans :

Très fréquent : rougeur au point d'administration de l'injection, endormissement, irritabilité, perte d'appétit, pleurs

- **Essais cliniques avec un vaccin similaire**

Dans le cadre d'une étude menée avec un vaccin grippal similaire (contenant une souche H5N1) et portant sur des adultes et des sujets plus âgés sains, des sujets au système immunitaire affaibli et des patients atteints de maladies à long terme, le profil de sécurité était similaire à celui constaté chez les adultes sains.

- **Effets indésirables observés pendant la surveillance après commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été observés avec Celvapan (H1N1)v chez des adultes et enfants pendant le programme de vaccination contre la grippe pandémique.

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques entraînant une chute dangereuse de la pression artérielle qui, non traitée, peut causer un choc. Vos médecins savent que de telles réactions peuvent se produire et disposent d'un traitement d'urgence à mettre en place immédiatement.
- Convulsions dues à la fièvre
- Diminution de la sensibilité cutanée
- Douleur dans les bras ou les jambes (dans la plupart des cas, douleur dans le bras de vaccination)
- Syndrome pseudo-grippal
- Gonflement tissulaire juste sous la peau.

- **Effets indésirables observés avec les vaccins grippaux administrés régulièrement chaque année**

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou les semaines suivant la vaccination annuelle avec les vaccins grippaux saisonniers. Ils sont également susceptibles de survenir avec Celvapan.

Peu fréquent :

- Réactions cutanées généralisées y compris, urticaire

Rare :

- Douleurs sévères pulsatiles ou lancinantes le long d'un ou plusieurs nerfs.
- Taux sanguin anormalement bas de plaquettes, pouvant entraîner des saignements ou des bleus.

Très rare :

- vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau du rein).
- troubles neurologiques telles qu'encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), névrite (inflammation des nerfs) et un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré.

Si un de ces effets indésirables apparaît, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Celvapan

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

Ne pas utiliser Celvapan après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Ne pas congeler.

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Celvapan

Substance active :

Vaccin grippal à virion entier, inactivé, contenant l'antigène de la souche* :

A/California/07/2009 (H1N1)v
par dose de 0,5 ml

7,5 microgrammes**

* cultivée sur cellules Vero (lignée cellulaire continue d'origine mammifère)

** hémagglutinine

Autres composants :

Les autres composants sont : trométamol, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, polysorbate 80.

Qu'est ce que Celvapan et contenu de l'emballage extérieur

Celvapan est un liquide transparent à opalescent et translucide.

Une boîte de Celvapan contient 20 flacons multidoses de 5 ml de suspension pour injection (10 doses).

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

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.
Bohumil 138
28163 Jevany
République Tchèque

Fabricant :

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth/Donau
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois/AAAA}

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Avant administration, il convient de laisser le vaccin atteindre la température ambiante et de bien agiter le flacon.

Après ouverture, le flacon doit être utilisé dans les 3 heures au maximum.

Chaque dose de vaccin de 0,5 ml est prélevée dans une seringue pour injection.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.