

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Foclivia, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (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/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivés sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant :

Squalène	9,75 milligrammes
Polysorbate	1,175 milligrammes
Sorbitan trioléate	1,175 milligrammes
Citrate de sodium	0,66 milligrammes
Acide citrique	0,04 milligrammes

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

Foclivia peut contenir des traces de résidus de protéines d'œuf et de poulet, d'ovalbumine, de sulfate de kanamycine, de sulfate de néomycine, de formaldéhyde, de l'hydrocortisone et de bromure de cétyltriméthylammonium, qui sont utilisés pendant le processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

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

Prévention de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée. Foclivia doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets âgés de 6 mois et plus : administrer deux doses (de 0,5 ml chacune) à trois semaines d'intervalle.

Les données portant sur la troisième dose (rappel), administrée 6 mois après la première dose, sont limitées (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant âgé de moins de 6 mois.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus âgés.

4.3 Contre-indications

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

Cependant, en cas de pandémie, il peut être justifié d'administrer ce vaccin aux sujets ayant des antécédents d'anaphylaxie comme défini ci-dessus, à condition que l'équipement médical de réanimation soit disponible immédiatement en cas de besoin. Voir rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

L'administration de ce vaccin doit se faire avec précaution chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux résidus (œufs, protéines de poulet, ovalbumine, sulfate de kanamycine, sulfate de néomycine, formaldéhyde, hydrocortisone et bromure de cétyltriméthylammonium).

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, il est recommandé de reporter l'administration du vaccin chez les sujets présentant une maladie fébrile jusqu'à disparition de la fièvre.

Sujets immunodéprimés

La réponse immunitaire à la vaccination active peut être plus faible chez les sujets immunodéprimés, que ce soit en raison d'un traitement suppresseur, d'une anomalie génétique, d'une infection par le VIH ou pour d'autres causes.

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Foclivia par voie sous-cutanée. 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.

Protection contre la grippe

Il n'y a pas de corrélation immunitaire de protection établie pour la grippe A (H5N1).

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être induite chez tous les sujets vaccinés

Un certain degré d'immunité croisée a été observé vis-à-vis des virus H5N1 de clades différents de celui de la souche vaccinale. Cependant, on ne connaît pas le degré de protection qui peut être obtenu pour les souches H5N1 d'autres clades (voir rubrique 5.1).

Il n'existe pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité étayant l'interchangeabilité entre Foclivia et d'autres vaccins monovalents H5N1.

Malgré l'absence de données relatives à l'utilisation de Foclivia, des cas de convulsions avec et sans fièvre ont été rapportés chez des sujets vaccinés par Focetria, un vaccin pandémique H1N1 semblable à Foclivia avec adjuvant MF59.1.

La plupart des convulsions fébriles sont survenues chez des enfants. Certains cas ont été observés chez des sujets présentant des antécédents d'épilepsie. Il convient d'être particulièrement attentif avec les sujets atteints d'épilepsie. Le médecin doit informer ces sujets (ou leurs parents) du risque de survenue de convulsions (voir rubrique 4.8).

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant, toute vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques tels qu'un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres pendant la phase de récupération. Il est important de mettre en place des mesures afin d'éviter les blessures consécutives à des évanouissements.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

Foclivia peut être co-administré avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant, et les injections doivent être effectuées dans des membres différents.

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Foclivia avec des vaccins autres que les vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant. Si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections devront être pratiquées sur deux membres différents. Il faut noter que les réactions indésirables peuvent être augmentées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données limitées obtenues chez des femmes qui sont tombées enceintes au cours des essais cliniques avec Foclivia ou d'autres vaccins pandémiques avec adjuvant MF59C.1 étaient insuffisantes pour donner des informations sur les risques associés au vaccin durant la grossesse.

Cependant, on estime que durant la pandémie de grippe H1N1 en 2009 plus de 90 000 femmes ont été vaccinées durant la grossesse avec le vaccin Focetria (un vaccin pandémique H1N1 semblable à Foclivia), qui contient la même quantité de MF59C.1 que Foclivia. Les effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation et observés dans une étude interventionnelle ne suggèrent pas d'effet délétère direct ou indirect de l'exposition à Focetria sur la grossesse. En outre, deux études observationnelles à grande échelle conçues pour évaluer la sécurité de l'exposition à Focetria lors de la grossesse n'ont montré aucune augmentation du taux de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, d'avortement, de mortalité, de faible poids de naissance, de prématurité, de décès de nouveau-nés ni de malformations congénitales chez près de 10 000 femmes enceintes vaccinées et leurs enfants par rapport à des sujets non vaccinés.

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

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Foclivia durant l'allaitement. Les bénéfices et

risques potentiels pour la mère et l'enfant doivent être pris en considération avant d'administrer Foclivia.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant la fertilité humaine. Une étude sur des lapines n'indique pas de toxicité de Foclivia sur la reproduction ou sur le développement (voir rubrique 5.3). La fertilité masculine n'a pas été étudiée chez l'animal.

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

Foclivia n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 (7,5 ou 15 microgrammes d'hémagglutinine, HA) contenant soit la souche A/turkey/Turkey/1/2005, soit la souche A/Vietnam/1194/2004, a été évaluée dans neuf essais cliniques chez les sujets sains impliquant 5 055 adultes, personnes âgées et enfants. ; 4 041 sujets adultes étaient âgés de 18 à 60 ans et 540 sujets âgés avaient 61 ans et plus. Dans la population pédiatrique, 214 sujets étaient âgés de 6 à 35 mois, 167 sujets étaient âgés de 3 à 8 ans et 93 sujets étaient âgés de 9 à 17 ans.

Le profil de sécurité global était comparable chez les adultes, les sujets âgés et les enfants.

Les essais cliniques menés chez 383 sujets recevant un vaccin contenant une souche H1N1, H5N3 ou H9N2 et l'adjuvant MF59C.1 ont montré un profil de sécurité similaire à celui observé dans les essais menés avec le vaccin H5N1.

Quels que soient la dose d'antigène, le sous-type antigénique ou la tranche d'âge, la majorité des réactions indésirables locales et systémiques sollicitées survenant après l'administration étaient de courte durée, elles apparaissaient peu de temps après la vaccination et étaient d'intensité légère ou modérée. Sur l'ensemble des essais, il a été observé une tendance générale vers une diminution des réactions indésirables locales rapportées après la deuxième vaccination, comparée à la première vaccination.

Liste tabulée des réactions indésirables

Chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (59 %), myalgies (34 %), céphalées (26 %), rougeur au site d'injection (24 %), fatigue (24 %), induration au site d'injection (21 %), gonflement au site d'injection (15 %), frissons (13 %) et malaise (13 %).

Chez les sujets âgés (≥ 61 ans), les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (35 %), myalgies (24 %), rougeur au site d'injection (17 %), céphalées (16 %), frissons (12 %), fatigue (10 %) et malaise (10 %).

Chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (95 %), céphalées (61 %), myalgies (60 %), fatigue (41 %), rougeur au site d'injection (60 %), induration au site d'injection (34 %), gonflement au site d'injection (34 %), malaise (32 %), nausée (25 %), sueur (18 %), frissons (19 %), diarrhée (18 %) et ecchymose au site d'injection (16 %).

Chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : rougeur au site d'injection (62 %), irritabilité (57 %), sensibilité au

toucher (55 %), pleurs inhabituels (48 %), somnolence (45 %), induration au site d'injection (38 %), gonflement au site d'injection (37 %) changement des habitudes alimentaires (36 %), diarrhée (34 %), fièvre (27 %), ecchymose au site d'injection (19 %), vomissement (10 %), sueur (10 %) et transpiration inhabituelle (10 %).

Les réactions indésirables sollicitées et non sollicitées rapportées après chaque dose de vaccination (c'est-à-dire première dose, deuxième dose ou dose de rappel) dans les différentes tranches d'âge sont présentées suivant la convention MedDRA en matière de fréquence et de classe de systèmes d'organes : très fréquente ($\geq 1/10$) ; fréquente ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquente ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquente ($\geq 1/10$)	Fréquente ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquente ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Changement des habitudes alimentaires ¹	Perte d'appétit		
Affections du système nerveux	Céphalées			
Affections gastro-intestinales	Nausée ² , Diarrhée ² , Vomissement ²			Gastro-entérite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sueur ² , Transpiration inhabituelle ¹		Urticaire	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	Arthralgies		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gonflement au site d'injection, Douleur au site d'injection, Sensibilité au site d'injection ¹ , Induration au site d'injection, Rougeur au site d'injection, Ecchymose au site d'injection ² , Fatigue, Frissons/Tremblements, Malaise, Somnolence ¹ , Irritabilité ¹ , Pleurs inhabituels ¹ , Fièvre ³	Hémorragie au site d'injection		

¹ Réactions indésirables rapportées uniquement chez les enfants âgés de 6 à 35 mois.

² Réactions indésirables rapportées comme « fréquentes » chez les adultes (18 à 60 ans) et les sujets âgés (≥ 61 ans).

³ Fièvre : réaction indésirable rapportée comme « très fréquente » uniquement chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans ; rapportée comme « fréquente » chez les adolescents et les adultes (9 à 60 ans) et comme « peu fréquente » chez les sujets âgés (≥ 61 ans).

La plupart de ces réactions disparaissent habituellement sans traitement dans les trois jours suivant l'administration.

Essais cliniques dans des populations particulières

Les réactions indésirables dans des populations particulières ont été évaluées dans deux essais cliniques, V87_25 et V87_26, incluant des adultes (18 à 60 ans) et des personnes âgées (≥ 61 ans) qui soit étaient en bonne santé, soit souffraient d'affections sous-jacentes ou étaient immunodéprimés.

Dans les études V87_25 et V87_26, la sécurité de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 chez les sujets adultes sains et chez les sujets âgés sains correspondait aux données de sécurité existantes issues d'études cliniques antérieures. Cependant, chez les sujets immunodéprimés âgés de 18 à 60 ans, des taux de nausée légèrement plus élevés (13,0 %) ont été rapportés. En outre, des taux d'arthralgie plus élevés (jusqu'à 23,3 %) ont été rapportés à la fois chez des sujets adultes et les sujets âgés qui étaient immunodéprimés ou souffraient d'affections sous-jacentes.

Les réactions indésirables sollicitées suivantes ont été collectées en plus dans ces deux études et rapportées avec les fréquences suivantes relatives à tous les sujets des études ayant reçu la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, quel que soit leur âge ou état de santé : diarrhée (jusqu'à 11,9 %), perte de l'appétit (jusqu'à 10,9 %) et vomissement (jusqu'à 1,7 %). Dans les deux études, les sujets souffrant d'affections sous-jacentes et étant immunodéprimés ont rapporté des fréquences plus élevées de diarrhée, perte de l'appétit et vomissement comparé aux sujets sains (quel que soit leur âge).

Surveillance post-commercialisation

Il n'existe pas de données post-commercialisation pour Foclivia.

En plus des événements indésirables répertoriés rapportés dans les essais cliniques, les événements indésirables ci-dessous ont été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance après la mise sur le marché avec un vaccin H1N1 (qui était autorisé à partir de l'âge de 6 mois pendant la pandémie de grippe de 2009, et qui contenait le même adjuvant MF59 et était fabriqué selon le même procédé que Foclivia).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire

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

Affections du système nerveux

Sensation vertigineuse, somnolence, syncope, prodromes de syncope, névralgie, paresthésie, convulsions et névrite.

Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Toux.

Affections gastro-intestinales

Douleurs abdominales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, rash non spécifique, angioédème.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire, douleurs dans les membres

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie.

Les événements indésirables suivants ont aussi été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de vaccins saisonniers trivalents sans adjuvant dans tous les groupes d'âge et d'un vaccin grippal saisonnier trivalent sous-unitaire avec adjuvant MF59, autorisé pour l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans et plus :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie (dans certains cas réversibles, la numération plaquettaire est inférieure à 5 000/mm³).

Affections du système nerveux

Affections neurologiques comme encéphalomyélite et syndrome de Guillain Barré.

Affections vasculaires

Vasculite pouvant être associée à une implication rénale transitoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Gonflement étendu d'un membre vacciné durant plus d'une semaine, réaction de type cellulite au site d'injection (quelques cas de gonflement, douleur et rougeur s'étendant sur plus de 10 cm et durant plus d'une semaine).

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 : vaccin grippal, Code ATC : J07BB02

Efficacité et sécurité cliniques

Les vaccins de préparation à une pandémie 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 pour la vaccination. Les données obtenues avec un vaccin de préparation à une pandémie permettront de définir la stratégie de vaccination probablement recommandée avec le vaccin pandémique : l'efficacité clinique et les données de tolérance obtenues avec les vaccins de préparation à une pandémie sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

Réponse immunitaire au vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 ou A/turkey/Turkey/1/2005.

Adultes (18 à 60 ans)

Un essai clinique de phase II (V87P1) a été mené avec un vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004 chez 312 volontaires sains adultes. Deux doses de vaccin contenant 7,5 microgrammes d'hémagglutinine (HA)/dose ont été administrées à trois semaines d'intervalle à 156 adultes sains. L'immunogénicité a été évaluée chez 149 sujets.

Dans un essai clinique de phase III (V87P13), 2 693 sujets adultes ont été recrutés et 2 566 ont reçu deux doses de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004, 7,5 microgrammes d'HA/dose, administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez un sous-groupe (N=197) de sujets.

Dans un troisième essai clinique (V87P11), 194 sujets adultes ont reçu deux doses de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/turkey/Turkey/1/2005, 7,5 microgrammes d'HA/dose, administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez 182 sujets.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** pour l'anticorps anti-HA contre la souche H5N1 A/Vietnam/1194/2004 et la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 chez les adultes, mesurés par le test d'hémolyse radiale simple (SRH), ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=149	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=197	Étude V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 jours après la 2 ^e dose N=182
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=69	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=128	-
Statut sérologique à l'inclusion	<4 mm ²	≥4 mm ²	-
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Séroprotection : surface SRH≥25 mm²

- ** La séroconversion a été définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$)
*** rapports des moyennes géométriques des titres (MGT) en SRH

Les résultats du test de microneutralisation (MN) contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (études V87P1 et V87P13) indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 67 % (60-74) à 85 % (78-90) et de 65 % (58-72) à 83 % (77-89). La réponse immunitaire à la vaccination évaluée lors du test MN est comparable aux résultats obtenus par le test SRH.

Dans l'étude V87P11, les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent des taux de séroprotection et de séroconversion de 85 % (79-90) et de 93 % (89-96) respectivement. La réponse immunitaire à la vaccination évaluée par dosage MN est comparable aux résultats obtenus avec SRH.

La persistance des anticorps après la primovaccination dans cette population a été évaluée par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH), le test SRH et le test MN. Comparés aux taux d'anticorps obtenus 43 jours après l'administration de la dernière dose de primovaccination, les taux d'anticorps au jour 202 ont été réduits de 1/5 à ½.

Personnes âgées (≥ 61 ans)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** mesurés par test SRH au cours de deux études cliniques pour les anticorps anti-HA contre le vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 et A/turkey/Turkey/1/2005) chez les sujets âgés de 61 ans et plus (un nombre limité de sujets avaient plus de 70 ans ; N=123), ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=84 ^a	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=210 ^b	Étude V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 jours après la 2 ^e dose N=132 ^c
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose
	N=66	N=143
Statut sérologique à l'inclusion	$< 4 \text{ mm}^2$	$\geq 4 \text{ mm}^2$
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

a. Âge compris entre 62 et 88 ans ; b. Âge compris entre 61 et 68 ans ; c. Âge compris entre 61 et 89 ans

* Séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** MGT en SRH

Les résultats du test MN contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (études V87P1 et V87P13) indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 57 % (50-64) à 79 % (68-87) et de 55 % (48-62) à 58 % (47-69). Les résultats du test MN, semblables à ceux du test SRH, démontrent une réponse immunitaire forte après la fin de la série de primovaccination dans une population de personnes âgées.

Dans l'étude V87P11, les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent des taux de séroprotection et de séroconversion de 68 % (59-75) et de 81 % (74-87) respectivement. La réponse immunitaire à la vaccination évaluée par dosage MN est comparable aux résultats obtenus avec SRH.

La persistance des anticorps après la primovaccination dans cette population, évaluée par test IH, SRH et MN, a été réduite, au jour 202, de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{5}$ par rapport aux taux obtenus au jour 43 après primovaccination. Jusqu'à 50 % (N=33) des sujets âgés de 62 à 88 ans immunisés avec un vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004 dans le cadre de l'essai V87P1 étaient séroprotégés à six mois.

Une troisième dose (rappel) d'un vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 a été administrée 6 mois après la primovaccination. Les résultats sont mesurés par test SRH.

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

	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 Adultes rappel après la 2 ^e dose	Étude V87P2 A/Vietnam/1194/2004 Adultes rappel après la 2 ^e dose	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 Personnes âgées rappel après la 2 ^e dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** MGT en SRH

- Données complémentaires chez les adultes et les personnes âgées

Dans le cadre de deux études de recherche de doses, 80 adultes ont reçu un vaccin adjuvanté de préparation à une pandémie (H5N3 ou H9N2). Deux doses de vaccin contenant la souche H5N3 (A/Duck/Singapore/97) à 3 dosages différents (7,5, 15 et 30 microgrammes 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 test SRH ont montré qu'après deux injections de 7,5 microgrammes, 100 % des sujets étaient séroprotégés et 100 % avaient séroconverti. Le vaccin avec adjuvant s'est également avéré induire des anticorps offrant une protection croisée contre les

souches H5N1 isolées en 2003 et 2004, lesquelles présentent un certain niveau de glissement 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 microgrammes d'HA/dose) ont été administrées à quatre semaines d'intervalle. Les réponses sérologiques observées en utilisant le test IH ont montré que 92 % des sujets étaient séroprotégés et 75 % avaient séroconverti après deux injections de 7,5 microgrammes.

Réactivité croisée

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin H5N1 contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 contre A/turkey/Turkey/1/2005 et A/Indonesia/5/2005

Adultes (18-60 ans)

Certaines réponses immunitaires hétérologues contre A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23 ; clade 2.2.1) et A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) ont été détectables après la deuxième et la troisième vaccination, indiquant une réactivité croisée du vaccin de clade 1 contre les souches de clade 2.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** pour l'anticorps anti-HA d'A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) après la deuxième dose chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

		Étude V87P1 A/Vietnam/1194/ 2004 21 jours après la 2 ^e dose N=70	Étude V87P12 A/Vietnam/1194/ 2004 21 jours après la 2 ^e dose N=60	Étude V87P3 A/Vietnam/119 4/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=30	Étude V87P13 A/Vietnam/1 194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=197
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)**	SO†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	SO†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)°	SO†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)°°	SO†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** MGT en SRH

† Dans V87P1 : non testé avant la vaccination

° mesuré par dosage IH ≥ 40

Les résultats de MN pour les études cliniques V87P12, V87P3 et V87P13 présentés dans le tableau ci-dessus ont montré un taux de séroprotection et de séroconversion contre A/turkey/Turkey/2005 allant respectivement de 10 % (2-27) à 39 % (32-46) et de 10 % (2-27) à 36 % (29-43). Le rapport de la MGT contre A/turkey/Turkey/2005 mesuré par MN allait de 1,59 à 2,95.

Personnes âgées (≥ 61 ans)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** pour l'anticorps anti-HA d'A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) après la deuxième dose chez les sujets âgés de ≥ 61 ans, mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

		Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004
	Anticorps anti-HA	21 jours après la 2 ^e dose N=37	21 jours après la 2 ^e dose N=207
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)*	SO***	48 % (41-55)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	SO***	1,74 (1,57-1,94)
		N=36	N=208
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %) ^o	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Taux de séroconversion (IC 95 %) ^o	SO***	19 % (14-25)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %) ^{oo}	SO***	1,79 (1,56-2,06)

* mesuré par SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** rapport des moyennes géométriques des titres en SRH

○ mesuré par dosage IH ≥ 40

oo Moyennes géométriques des titres d'IH

*** Dans V87P1 : non testé avant la vaccination

Les résultats de MN pour les études cliniques présentés dans le tableau ci-dessus ont montré un taux de séroprotection contre A/turkey/Turkey/05 allant respectivement de 11 % (3-25) (étude V87P1) à 30 % (24-37) (étude V87P13) et un taux de séroconversion de 25 % (19-31) pour l'étude V87P13 à 36 % (29-43). Le rapport de la MGT contre A/turkey/Turkey/05 mesuré par MN dans l'étude V87P13 était de 2,01 (1,78-2,26).

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 contre A/Indonesia/5/2005 et A/Vietnam/1194/2004

Une réponse immunitaire hétérogène contre A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) a été détectée dans l'étude V87P11 après la deuxième vaccination, indiquant une réaction croisée du vaccin de clade 2.2.1 contre les souches de clade 2.1.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** pour les anticorps anti-A/Indonesia/5/2005 et anti-A/Vietnam/1194/2004 après la deuxième dose chez les

adultes âgés de 18 à 60 ans et les personnes âgées (≥ 61 ans), mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

Anticorps anti-HA		Étude V87P11 Adultes (18-60 ans) N=182		Étude V87P11 Personnes âgées (61-89 ans) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 (52-69)	45 (37-54)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)*	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Taux de séroconversion (IC 95 %) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

a. Tranche d'âge réelle de la population incluse

* Séroprotection : surface SRH ≥ 25 mm²

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH ≥ 25 mm² pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH ≤ 4 mm²) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH > 4 mm²)

*** MGT en SRH

o mesuré par dosage IH ≥ 40

oo MGT d'IH

Les résultats de MN pour A/Indonesia/5/2005 ont montré un taux de séroprotection de 38 % (31-45) chez les adultes (18-60 ans) et de 14 % (8-20) chez les personnes âgées (≥ 61 ans) ; un taux de séroconversion de 58 % (50-65) chez les adultes et de 30 % (23-38) chez les personnes âgées et enfin un rapport de la MGT de 4,67 (3,95-5,56) chez les adultes et de 2,19 (1,86-2,58) chez les personnes âgées.

Les résultats de MN pour A/Vietnam/1194/2004 ont montré un taux de séroprotection de 10 % (6-16) chez les adultes (18-60 ans) et de 6 % (3-11) chez les personnes âgées (≥ 61 ans) ; un taux de séroconversion de 19 % (13-25) chez les adultes et de 7 % (4-13) chez les personnes âgées et enfin un rapport de la MGT de 1,86 (1,63-2,12) chez les adultes et de 1,33 (1,17-1,51) chez les personnes âgées.

Réactivation de l'immunité mémoire à long terme par un rappel :

Une vaccination unique avec le vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004 a induit une réponse sérologique élevée et rapide chez des sujets primovaccinés 6 à 8 ans auparavant avec deux doses d'un vaccin différent, ayant la même formulation mais utilisant la souche H5N3.

Dans un essai clinique de phase 1 (V87P3), des sujets adultes âgés de 18 à 65 ans primovaccinés 6 à 8 ans auparavant avec 2 doses de vaccin H5N3 contenant A/Duck/Singapore/97 avec adjuvant MF59, ont reçu 2 doses de rappel de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004. Les résultats mesurés par SRH après la première dose, qui miment la primovaccination prépandémique

avec une dose unique de rappel hétérologue, ont révélé des taux de séroprotection et de séroconversion de 100 % (74-100) et une multiplication par 18 de la surface SRH (moyenne géométrique des titres).

Autres schémas vaccinaux :

Lors d'un essai clinique évaluant 4 différents schémas vaccinaux chez 240 sujets âgés de 18 à 60 ans, où la deuxième dose était injectée 1, 2, 3 ou 6 semaines après la première dose de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004, tous les groupes ont atteint, 3 semaines après la deuxième dose, de hauts niveaux d'anticorps, comme évalué par SRH. Les taux de séroprotection mesurés par SRH allaient de 86 à 98 %, les taux de séroconversion de 64 à 90 % et la moyenne géométrique des titres de 2,92 à 4,57. L'ampleur de la réponse immunitaire a été plus faible dans le groupe ayant reçu la deuxième dose une semaine après la première et plus élevée dans les groupes où l'intervalle était plus long.

Sujets souffrant d'affections sous-jacentes ou immunodéprimés :

L'immunogénicité de la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 chez les adultes (18 à 60 ans) et les personnes âgées (≥ 61 ans) souffrant d'affections sous-jacentes (étude V87_25) ou immunodéprimés (principalement des sujets infectés par le VIH) (étude V87_26) par rapport à des adultes (18 à 60 ans) et personnes âgées (≥ 61 ans) sains a été évaluée dans deux études cliniques de phase III randomisées et contrôlées (avec comme comparateur un vaccin grippal trivalent, inactivé, sous-unitaire, saisonnier, avec adjuvant MF59, autorisé pour l'utilisation chez les personnes âgées à partir de 65 ans). Dans l'étude V87_25 et V87_26, respectivement 96 et 67 sujets étaient âgés de plus de 70 ans. Dans les deux études, l'immunogénicité de la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a été démontrée par des dosages IH, SRH et MN après la première et la deuxième dose.

La moyenne géométrique de la surface*, le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mesurés par SRH 21 jours après la deuxième dose ont été les suivants :

Étude V87 25				
	Adultes (20 à 60 ans) ^a	Adultes (19 à 60 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 84 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 79 ans) ^a
Anticorps anti-HA (SRH)	Affections N=140	Sains N=57	Affections N=143	Sains N=57
Moyenne géométrique de la surface (IC 95 %)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Étude V87 26				
	Adultes (20 à 60 ans) ^a	Adultes (18 à 59 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 84 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 91 ans) ^a
Anticorps anti-HA (SRH)	Immuno- déprimés N=143	Sains N=57	Immuno- déprimés N=139	Sains N=62
Moyenne géométrique de la surface (IC 95 %)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a tranche d'âge réelle de la population incluse

* mesuré par dosage SRH : séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, séroconversion : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets avec une surface SRH avant vaccination $\leq 4 \text{ mm}^2$ ou une augmentation d'au moins 50 % de la surface SRH pour les sujets avec une surface $> 4 \text{ mm}^2$.

** rapport des moyennes géométriques de SRH

Les résultats de l'IH pour les deux études cliniques ont révélé des valeurs inférieures à celles rapportées dans des études antérieures. Les taux de séroconversion contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 variaient respectivement de 37,50 % à 43,10 % chez les adultes sains, et de 19,18 % à 26,47 % chez les adultes immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes ; les taux de séroconversion variaient de 21,43 % à 30,65% chez les personnes âgées saines, et de 24,49 % à 27,86 % chez les personnes âgées immunodéprimées ou souffrant d'affections sous-jacentes. Des tendances similaires ont été observées pour les taux de séroprotection dans les deux études.

Les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent respectivement un taux de séroconversion de 66,67 % chez les adultes sains, et variant de 33,57 % à 54,14 % chez les adultes immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes ; les taux de séroconversion variaient de 24,39 % à 29,03 % chez les personnes âgées saines, et de 31,65 % à 39,42 % chez les personnes âgées étant immunodéprimées ou souffrant d'affections sous-jacentes. Des tendances similaires ont été observées pour les taux de séroprotection dans les deux études.

Dans les deux études V87_25 et V87_26, les niveaux d'anticorps plus faibles (mesurés par dosages IH, SRH et MN) et les taux de séroprotection réduits chez les sujets adultes et les personnes âgées (≥ 61 ans) immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes suggèrent que la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 peut ne pas induire le même niveau de protection contre la souche A/H5N1 que chez les adultes sains (rubrique 4.4). Ces études ont fourni des données limitées chez les sujets souffrant de certaines affections sous-jacentes (notamment insuffisance rénale et maladie cardiovasculaire périphérique) ou immunodéprimés (notamment les receveurs de greffes et les patients sous traitement anticancéreux). Dans ces études, des niveaux d'anticorps plus faibles et des taux de séroprotection réduits contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) ont également été mesurés chez les personnes âgées saines par rapport aux adultes sains, bien que des études antérieures ont montré l'induction de réponses immunitaires suffisantes contre les souches H5N1 (voir plus haut pour les informations concernant les personnes âgées).

Population pédiatrique

L'immunogénicité du vaccin H5N1 adjuvanté dans la population pédiatrique a été évaluée dans les essais V87P6 et V87_30.

L'essai V87P6 a été mené avec un vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 avec adjuvant MF59C.1 sur 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de 7,5 microgrammes ont été administrées à trois semaines d'intervalle et une troisième dose 12 mois après la première dose. Trois semaines après la deuxième vaccination (jour 43), dans tous les groupes d'âge (c'est-à-dire 6 à 35 mois, 3 à 8 ans et 9 à 17 ans) des taux élevés en anticorps contre la souche A/Vietnam/1194/2004, mesurés par test SRH et IH ont été atteints, et sont présentés dans le tableau ci-dessous.

		Enfants (6 à 35 mois)	Enfants (3 à 8 ans)	Adolescents (9 à 17 ans)
		N=134	N=91	N=89
IH	Taux de séroprotection (IC à 95 %)* Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Taux de sérocoversion (IC à 95 %)** Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)*** Jour 43 par rapport au jour 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Taux de séroprotection (IC à 95 %)° Jour 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Taux de sérocoversion (IC à 95 %)°° Jour 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)°°° Jour 43 par rapport au jour 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

Séroprotection définie comme un titre $\geq 1:40$ au test IH.

** Séroconversion définie comme l'augmentation d'un titre non détectable à un titre $\geq 1:40$ ou comme une multiplication par 4 d'un titre détectable au jour 1

*** Rapports des moyennes géométriques des titres au test IH.

° Séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$.

°° Séroconversion définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets qui étaient séronégatifs à l'inclusion (surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ le jour 1) ou comme une augmentation significative (d'au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets qui étaient séropositifs à l'inclusion (surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$ le jour 1).

°°° Rapports des moyennes géométriques des titres au test SRH.

Les résultats du test MN pour la souche A/Vietnam/1194/2004 indiquent un taux de séroprotection de 99 % (IC à 95 % : 94-100) ; un taux de séroconversion allant de 97 % (IC à 95 % : 91-99), à 99 % (IC à 95 % : 96-100) et un rapport des moyennes géométriques allant de 29 (IC à 95 % : 25-35), à 50 (IC à 95 % : 44-58).

L'essai V87_30 est un essai multicentrique randomisé, en aveugle pour l'observateur, visant à mesurer l'immunogénicité de six formulations d'un vaccin H5N1 contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 et l'adjuvant MF59. Dans cet essai, 420 enfants âgés de 6 mois à 8 ans ont été répartis en deux cohortes d'âge : 6 à 35 mois (N = 210) et 3 à 8 ans (N = 210)

Le vaccin a été administré en deux injections à trois semaines d'intervalle. Les titres d'anticorps contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 ont été mesurés par des tests IH et MN trois semaines après la deuxième vaccination (jour 43). Les réponses immunologiques observées avec la formulation autorisée (7,5 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, dose de 0,5 ml) et avec la formulation étudiée ayant une teneur en antigène de 50 % (3,5 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, dose de 0,5 ml) sont présentées ci-dessous.

Formulation		7,5 microgrammes d'HA/ 100 % d'adjuvant MF59		3,5 microgrammes d'HA/ 100 % d'adjuvant MF59	
Tranche d'âge		6 à 35 mois	3 à 8 ans	6 à 35 mois	3 à 8 ans
		N=31	N=36	N=36	N=33
IH	Taux de séroprotection (IC à 95 %) * Jour 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)*** Jour 43 par rapport au jour 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% de sujets ayant un titre $\geq 1:40$ (IC à 95 %) Jour 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)*** Jour 43 par rapport au jour 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Séroprotection définie comme un titre $\geq 1:40$ au test IH.

** Séroconversion définie comme l'augmentation d'un titre non détectable à un titre $\geq 1:40$ ou comme une multiplication par 4 d'un titre détectable au jour 1.

*** Rapports des moyennes géométriques des titres.

Résultats d'immunogénicité avec Focetria H1N1v (étude V111 03) :

Le taux de séroprotection et de séroconversion mesuré par test IH et le facteur de séroconversion exprimé comme rapport des moyennes géométriques d'IH pour les anticorps anti-HA contre le vaccin H1N1 après administration d'une et de deux doses de 7,5 microgrammes de Focetria ont été évalués chez 70 enfants et adolescents (9 à 17 ans), 60 enfants (3 à 8 ans), 58 jeunes enfants (12 à 35 mois) et 49 nourrissons (6 à 11 mois). Les critères d'immunogénicité pour les adultes (18 à 60 ans) fixés par

le CHMP ont été satisfait après la première et la deuxième doses dans toutes les tranches d'âges susmentionnées (tant dans l'ensemble de la population que dans le sous-groupe séronégatif à l'inclusion).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Foclivia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'immunisation active contre le sous-type H5N1 du virus grippal de type A. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à Foclivia.

Cela signifie que pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques obtenues avec Foclivia et avec le vaccin grippal saisonnier avec adjuvant MF59C.1 issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de tolérance locale, de fertilité féminine et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement (jusqu'à la fin de la période d'allaitement) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES 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,
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. Jeter le vaccin s'il a été congelé. 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) avec bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle). Boîtes de 1 et de 10 avec ou sans aiguille. Les seringues sans aiguille sont équipées d'un système Luer Lock. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Agiter délicatement avant emploi.

Après agitation, l'apparence normale de Foclivia est une suspension blanche laiteuse.

Inspecter visuellement la suspension avant l'administration. En présence de particules et/ou d'une apparence anormale, le vaccin doit être jeté.

Pour les seringues préremplies sans aiguille équipées d'un système Luer Lock, retirez l'embout en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Une fois l'embout retiré, fixez une aiguille à la seringue en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille. Une fois que l'aiguille est verrouillée en place, retirez le protecteur d'aiguille et administrez le vaccin.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italie

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

EU/1/09/577/001-002
EU/1/09/577/005-006

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

Date de première autorisation : 19 octobre 2009

Date de dernier renouvellement : 27 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Foclivia, suspension injectable en récipient multidose
Vaccin grippal pandémique (H5N1) (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/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgrammes**
par dose de 0,5 ml

* cultivés sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant:

Squalène	9,75 milligrammes
Polysorbate 80	1,175 milligrammes
Sorbitan trioléate	1,175 milligrammes
Citrate de sodium	0,66 milligrammes
Acide citrique	0,04 milligrammes

Excipients :

Thiomersal 0,05 milligrammes

Ceci est un récipient multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

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

Foclivia peut contenir des traces de résidus de protéines d'œuf et de poulet, d'ovalbumine, de sulfate de kanamycine, de sulfate de néomycine, de formaldéhyde, de l'hydrocortisone et de bromure de cetyltriméthylammonium, qui sont utilisés pendant le processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

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

Prévention de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée. Foclivia doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets âgés de 6 mois et plus : administrer deux doses (de 0,5 ml chacune) à trois semaines d'intervalle.

Les données portant sur la troisième dose (rappel), administrée 6 mois après la première dose, sont limitées (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant âgé de moins de 6 mois.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus âgés.

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions anaphylactiques (c.-à-d. mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des composants ou résidus (œufs, protéines de poulet, ovalbumine, sulfate de kanamycine, sulfate de néomycine, formaldéhyde, hydrocortisone et bromure de cétyltriméthylammonium) présents dans ce vaccin. Cependant, en cas de pandémie, il peut être justifié d'administrer ce vaccin aux sujets ayant des antécédents d'anaphylaxie comme défini ci-dessus, à condition que l'équipement médical de réanimation soit disponible immédiatement en cas de besoin. Voir rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

L'administration de ce vaccin doit se faire avec précaution chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, au thiomersal et aux résidus (œufs, protéines de poulet, ovalbumine, sulfate de kanamycine et sulfate de néomycine, formaldéhyde, hydrocortisone et bromure de cétyltriméthylammonium).

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, il est recommandé de reporter l'administration du vaccin chez les sujets présentant une maladie fébrile jusqu'à disparition de la fièvre.

Sujets immunodéprimés

La réponse immunitaire à la vaccination active peut être plus faible chez les sujets immunodéprimés, que ce soit en raison d'un traitement suppresseur, d'une anomalie génétique, d'une infection par le VIH ou pour d'autres causes.

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Foclivia par voie sous-cutanée. Les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration de ce vaccin chez des personnes présentant une thrombocytopenie ou un trouble de la coagulation qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques de saignements.

Protection contre la grippe

Il n'y a pas de corrélation immunitaire de protection établie pour la grippe A (H5N1).

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être induite chez tous les sujets vaccinés.

Un certain degré d'immunité croisée a été observé vis-à-vis des virus H5N1 de clades différents de celui de la souche vaccinale. Cependant, on ne connaît pas le degré de protection qui peut être obtenu pour les souches H5N1 d'autres clades (voir rubrique 5.1).

Il n'existe pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité étayant l'interchangeabilité entre Foclivia et d'autres vaccins monovalents H5N1.

Malgré l'absence de données relatives à l'utilisation de Foclivia, des cas de convulsions avec et sans fièvre ont été rapportés chez des sujets vaccinés par Focetria, un vaccin pandémique H1N1 semblable à Foclivia avec adjuvant MF59.1.

La plupart des convulsions fébriles sont survenues chez des enfants. Certains cas ont été observés chez des sujets présentant des antécédents d'épilepsie. Il convient d'être particulièrement attentif avec les sujets atteints d'épilepsie. Le médecin doit informer ces sujets (ou leurs parents) du risque de survenue de convulsions (voir rubrique 4.8).

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant, toute vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques tels qu'un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres pendant la phase de récupération. Il est important de mettre en place des mesures afin d'éviter les blessures consécutives à des évanouissements.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

Foclivia peut être co-administré avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant et les injections doivent être effectuées dans des membres différents.

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Foclivia avec des vaccins autres que les vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant. Si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections devront être pratiquées sur deux membres différents. Il faut noter que les réactions indésirables peuvent être augmentées.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données limitées obtenues chez des femmes qui sont tombées enceintes au cours des essais cliniques avec Foclivia ou d'autres vaccins pandémiques avec adjuvant MF59C.1 étaient insuffisantes pour donner des informations sur les risques associés au vaccin durant la grossesse.

Cependant, on estime que durant la pandémie de grippe H1N1 en 2009 plus de 90 000 femmes ont été vaccinées durant la grossesse avec le vaccin Focetria (un vaccin pandémique H1N1 semblable à Foclivia), qui contient la même quantité de MF59C.1 que Foclivia. Les effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation et observés dans une étude interventionnelle ne suggèrent pas d'effet délétère direct ou indirect de l'exposition à Focetria sur la grossesse. En outre, deux études observationnelles à grande échelle conçues pour évaluer la sécurité de l'exposition à Focetria lors de la grossesse n'ont montré aucune augmentation du taux de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, d'avortement, de mortalité, de faible poids de naissance, de prématurité, de décès de nouveau-nés ni de malformations congénitales chez près de 10 000 femmes enceintes vaccinées et leurs enfants par rapport à des sujets non vaccinés.

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

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Foclivia durant l'allaitement. Les bénéfices et risques potentiels pour la mère et l'enfant doivent être pris en considération avant d'administrer Foclivia.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant la fertilité humaine. Une étude sur des lapines n'indique pas de toxicité de Foclivia sur la reproduction ou sur le développement (voir rubrique 5.3). La fertilité masculine n'a pas été étudiée chez l'animal.

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

Foclivia n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 (7,5 ou 15 microgrammes d'hémagglutinine, HA) contenant soit la souche A/turkey/Turkey/1/2005, soit la souche A/Vietnam/1194/2004, a été évaluée dans neuf essais cliniques chez les sujets sains impliquant 5 055 adultes, personnes âgées et enfants. ; 4 041 sujets adultes étaient âgés de 18 à 60 ans et 540 sujets âgés avaient 61 ans et plus. Dans la population pédiatrique, 214 sujets étaient âgés de 6 à 35 mois, 167 sujets étaient âgés de 3 à 8 ans et 93 sujets étaient âgés de 9 à 17 ans.

Le profil de sécurité global était comparable chez les adultes, les sujets âgés et les enfants.

Les essais cliniques menés chez 383 sujets recevant un vaccin contenant une souche H1N1, H5N3 ou H9N2 et l'adjuvant MF59C.1 ont montré un profil de sécurité similaire à celui observé dans les essais menés avec le vaccin H5N1.

Quels que soient la dose d'antigène, le sous-type antigénique ou la tranche d'âge, la majorité des réactions indésirables locales et systémiques sollicitées survenant après l'administration étaient de courte durée, elles apparaissaient peu de temps après la vaccination et étaient d'intensité légère ou modérée. Sur l'ensemble des essais, il a été observé une tendance générale vers une diminution des réactions indésirables locales sollicitées rapportées après la deuxième vaccination, comparée à la première vaccination.

Liste tabulée des réactions indésirables

Chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (59 %), myalgies (34 %), céphalées (26 %), rougeur au site d'injection (24 %), fatigue (24 %), induration au site d'injection (21 %), gonflement au site d'injection (15 %), frissons (13 %) et malaise (13 %).

Chez les sujets âgés (≥ 61 ans), les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (35 %), myalgies (24 %), rougeur au site d'injection (17 %), céphalées (16 %), frissons (12 %), fatigue (10 %) et malaise (10 %).

Chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : douleur au site d'injection (95 %), céphalées (61 %), myalgies (60 %), fatigue (41 %), rougeur au site d'injection (60 %), induration au site d'injection (34 %), gonflement au

site d'injection (34 %), malaise (32 %), nausée (25 %), sueur (18 %), frissons (19 %), diarrhée (18 %) et ecchymose au site d'injection (16 %).

Chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) étaient : rougeur au site d'injection (62 %), irritabilité (57 %), sensibilité au toucher (55 %), pleurs inhabituels (48 %), somnolence (45 %), induration au site d'injection (38 %), gonflement au site d'injection (37 %) changement des habitudes alimentaires (36 %), diarrhée (34 %), fièvre (27 %), ecchymose au site d'injection (19 %), vomissement (10 %), sueur, (10 %) et transpiration inhabituelle (10 %).

Les réactions indésirables sollicitées et non sollicitées rapportées après chaque dose de vaccination (c'est-à-dire première dose, deuxième dose ou dose de rappel) dans les différentes tranches d'âge sont présentées suivant la convention MedDRA en matière de fréquence et de classe de systèmes d'organes : très fréquente ($\geq 1/10$) ; fréquente ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquente ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquente ($\geq 1/10$)	Fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquente ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$)
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Changement des habitudes alimentaires ¹	Perte d'appétit		
Affections du système nerveux	Céphalées			
Affections gastro-intestinales	Nausée ² , Diarrhée ² , Vomissement ²			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sueur ² , Transpiration inhabituelle ¹		Urticaire	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	Arthralgies		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gonflement au site d'injection, Douleur au site d'injection, Sensibilité au site d'injection ¹ , Induration au site d'injection, Rougeur au site d'injection, Ecchymose au site d'injection ³ , Fatigue, Frissons/ Tremblements, Malaise, Somnolence ¹ , Irritabilité ¹ ,	Hémorragie au site d'injection		

	Pleurs inhabituels ¹ , Fièvre ³			
--	---	--	--	--

¹ Réactions indésirables rapportées uniquement chez les enfants âgés de 6 à 35 mois.

² Réactions indésirables rapportées comme « fréquente » chez les adultes (18 à 60 ans) et les sujets âgés (≥ 61 ans).

³ Fièvre : réaction indésirable rapportée comme « très fréquente » uniquement chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans ; rapporté comme « fréquente » chez les adolescents et les adultes (9 à 60 ans) et comme « peu fréquente » chez les sujets âgés (≥ 61 ans).

La plupart de ces réactions disparaissent habituellement sans traitement dans les trois jours suivant l'administration.

Essais cliniques dans des populations particulières

Les réactions indésirables dans des populations particulières ont été évaluées dans deux essais cliniques, V87_25 et V87_26, incluant des adultes (18 à 60 ans) et des personnes âgées (≥ 61 ans) qui soit étaient en bonne santé, soit souffraient d'affections sous-jacentes ou étaient immunodéprimés.

Dans les études V87_25 et V87_26, la sécurité de H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 chez les sujets adultes sains et chez les sujets âgés sains correspondait aux données de sécurité existantes issues d'études cliniques antérieures. Cependant, chez les sujets immunodéprimés âgés de 18 à 60 ans, des taux de nausée légèrement plus élevés (13,0 %) ont été rapportés. En outre, des taux d'arthralgie plus élevés (jusqu'à 23,3 %) ont été rapportés à la fois chez des sujets adultes et les sujets âgés qui étaient immunodéprimés ou souffraient d'affections sous-jacentes.

Les réactions indésirables sollicitées suivantes ont été collectées en plus dans ces deux études et rapportées avec les fréquences suivantes relatives à tous les sujets des études ayant reçu la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005, quel que soit leur âge ou état de santé : diarrhée (jusqu'à 11,9 %), perte de l'appétit (jusqu'à 10,9 %) et vomissement (jusqu'à 1,7 %). Dans les deux études, les sujets souffrant d'affections sous-jacentes et étant immunodéprimés ont rapporté des fréquences plus élevées de diarrhée, perte de l'appétit et vomissement comparé aux sujets sains (quel que soit leur âge).

Surveillance post-commercialisation

Il n'existe pas de données post-commercialisation pour Foclivia.

En plus des événements indésirables répertoriés rapportés dans les essais cliniques, les événements indésirables ci-dessous ont été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance après la mise sur le marché avec un vaccin H1N1 (qui était autorisé à partir de l'âge de 6 mois pendant la pandémie de grippe de 2009, et qui contenait le même adjuvant MF59 et était fabriqué selon le même procédé que Foclivia).

Affections hématologiques et du système lymphatique Lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire

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

Affections du système nerveux

Sensation vertigineuse, somnolence, syncope, prodromes de syncope, névralgie, paresthésie, convulsions et névrite.

Affections cardiaques

Palpitations, tachycardie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Toux.

Affections gastro-intestinales

Douleurs abdominales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire ou rash non spécifique, angioédème.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire, douleurs dans les membres

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie.

Les événements indésirables suivants ont aussi été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de vaccins saisonniers trivalents sans adjuvant dans tous les groupes d'âge et d'un vaccin grippal saisonnier trivalent sous-unitaire avec adjuvant MF59, autorisé pour l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans et plus :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie (dans certains cas réversibles, la numération plaquettaire est inférieure à 5 000/mm³).

Affections du système nerveux

Affections neurologiques comme encéphalomyélite et syndrome de Guillain Barré.

Affections vasculaires

Vasculite pouvant être associée à une implication rénale transitoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Gonflement étendu d'un membre vacciné durant plus d'une semaine, réaction de type cellulite au site d'injection (quelques cas de gonflement, douleur et rougeur s'étendant sur plus de 10 cm et durant plus d'une semaine).

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

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 : vaccin grippal, Code ATC : J07BB02

Efficacité et sécurité cliniques

Les vaccins de préparation à une pandémie 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 pour la vaccination. Les données obtenues avec un vaccin de préparation à une pandémie permettront de définir la stratégie de vaccination probablement recommandée avec le vaccin pandémique : l'efficacité clinique et les données de tolérance obtenues avec les vaccins de préparation à une pandémie sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

Réponse immunitaire au vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 ou A/turkey/Turkey/1/2005.

Adultes (18 à 60 ans)

Un essai clinique de phase II (V87P1) a été mené avec un vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004 chez 312 volontaires sains adultes. Deux doses de vaccin contenant 7,5 microgrammes d'hémagglutinine (HA)/dose ont été administrées à trois semaines d'intervalle à 156 adultes sains. L'immunogénicité a été évaluée chez 149 sujets.

Dans un essai clinique de phase III (V87P13), 2 693 sujets adultes ont été recrutés et 2 566 ont reçu deux doses de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004, 7,5 microgrammes d'HA/dose, administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez un sous-groupe (N=197) de sujets.

Dans un troisième essai clinique (V87P11), 194 sujets adultes ont reçu deux doses de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/turkey/Turkey/1/2005, 7,5 microgrammes d'HA/dose, administrées à trois semaines d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée chez 182 sujets.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** pour l'anticorps anti-HA contre la souche H5N1 A/Vietnam/1194/2004 et la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 chez les adultes, mesurés par le test d'hémolyse radiale simple (SRH), ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=149	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=197	Étude V87P11 A/turkey/Turkey/ 1/2005 21 jours après la 2e dose N=182
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	85 % (79-91)	91 % (87-95)	91 % (85-94)
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	85 % (78-90)	78 % (72-84)	85 % (79-90)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	7,74 (6,6-9,07)	4,03 (3,54-4,59)	6 (5,2-6,93)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=69	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=128	-
Statut sérologique à l'inclusion	<4 mm ²	≥4 mm ²	-

Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	87 % (77-94)	94 % (88-97)	-
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	87 % (77-94)	73 % (65-81)	-
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	8,87 (7,09-11)	2,71 (2,38-3,08)	-

* Séroprotection : surface SRH \geq 25 mm²

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH \geq 25 mm² pour les sujets séronégatifs en avant la vaccination (jour 1 surface SRH \leq 4 mm²) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $>$ 4 mm²)

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

Les résultats du test de microneutralisation (MN) contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (études V87P1 et V87P13) indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 67 % (60-74) à 85 % (78-90) et de 65 % (58-72) à 83 % (77-89). La réponse immunitaire à la vaccination évaluée lors du test MN est comparable aux résultats obtenus par le test SRH.

Dans l'étude V87P11, les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent des taux de séroprotection et de séroconversion de 85 % (79-90) et de 93 % (89-96) respectivement. La réponse immunitaire à la vaccination évaluée par dosage MN est comparable aux résultats obtenus avec SRH.

La persistance des anticorps après la primovaccination dans cette population a été évaluée par le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH), le test SRH et le test MN. Comparés aux taux d'anticorps obtenus 43 jours après l'administration de la dernière dose de primovaccination, les taux d'anticorps au jour 202 ont été réduits de 1/5 à 1/2.

Personnes âgées (\geq 61 ans)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** mesurés par test SRH au cours de deux études cliniques pour les anticorps anti-HA contre le vaccin avec adjuvant MF59C.1 (A/Vietnam/1194/2004 et A/turkey/Turkey/1/2005) chez les sujets âgés de 61 ans et plus (un nombre limité de sujets avaient plus de 70 ans ; N=123), ont été les suivants :

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=84 ^a	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=210 ^b	Étude V87P11 A/turkey/Turkey/1/2005 21 jours après la 2 ^e dose N=132 ^c
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	80 % (70-88)	82 % (76-87)	82 % (74-88)
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	70 % (59-80)	63 % (56-69)	70 % (61-77)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	4,96 (3,87-6,37)	2,9 (2,53-3,31)	3,97 (3,36-4,69)

Anticorps anti-HA (SRH)	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose
	N=66	N=143
Statut sérologique à l'inclusion	<4 mm ²	\geq 4 mm ²
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	82 % (70-90)	82 % (75-88)

Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	82 % (70-90)	54 % (45-62)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	8,58 (6,57-11)	1,91 (1,72-2,12)

^a Âge compris entre 62 et 88 ans ; ^b Âge compris entre 61 et 68 ans ; ^c Âge compris entre 61 et 89 ans

* Séroprotection : surface SRH \geq 25 mm²

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH \geq 25 mm² pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH \leq 4 mm²) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $>$ 4 mm²)

*** MGT en SRH

Les résultats du test MN contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (études V87P1 et V87P13) indiquent un taux de séroprotection et de séroconversion allant respectivement de 57 % (50-64) à 79 % (68-87) et de 55 % (48-62) à 58 % (47-69). Les résultats du test MN, semblables à ceux du test SRH, démontrent une réponse immunitaire forte après la fin de la série de primovaccination dans une population de personnes âgées.

Dans l'étude V87P11, les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent des taux de séroprotection et de séroconversion de 68 % (59-75) et de 81 % (74-87) respectivement. La réponse immunitaire à la vaccination évaluée par dosage MN est comparable aux résultats obtenus avec SRH.

La persistance des anticorps après la primovaccination dans cette population, évaluée par test IH, SRH et MN, a été réduite, au jour 202, de ½ à 1/5 par rapport aux taux obtenus au jour 43 après primovaccination. Jusqu'à 50 % (N=33) des sujets âgés de 62 à 88 ans immunisés avec un vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004 dans le cadre de l'essai V87P1 étaient séroprotégés à six mois.

Une troisième dose (rappel) d'un vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 a été administrée 6 mois après la primovaccination. Les résultats sont mesurés par test SRH.

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

	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 Adultes rappel après la 2 ^e dose	Étude V87P2 A/Vietnam/1194/2004 Adultes rappel après la 2 ^e dose	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 Personnes âgées rappel après la 2 ^e dose
SRH	N=71	N=13	N=38
Taux de séroprotection (IC à 95 %)*	89 % (79-95)	85 % (55-98)	84 % (69-94)
Taux de séroconversion (IC à 95 %)**	83 % (72-91)	69 % (39-91)	63 % (46-78)
Facteur de séroconversion (IC à 95 %)***	5,96 (4,72-7,53)	2,49 (1,56-3,98)	5,15 (3,46-7,66)

* Séroprotection : surface SRH \geq 25 mm²

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH \geq 25 mm² pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH \leq 4 mm²) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $>$ 4 mm²)

*** MGT en SRH

- Données complémentaires chez les adultes et les personnes âgées

Dans le cadre de deux études de recherche de doses, 80 adultes ont reçu un vaccin adjuvanté de préparation à une pandémie (H5N3 ou H9N2). Deux doses de vaccin contenant la souche

H5N3 (A/Duck/Singapore/97) à 3 dosages différents (7,5 ; 15 et 30 microgrammes 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 test SRH ont montré qu'après deux injections de 7,5 microgrammes, 100 % des sujets étaient séroprotégés et 100% avaient séroconverti. Le vaccin avec adjuvant s'est également avéré induire des anticorps offrant une protection croisée contre les souches H5N1 isolées en 2003 et 2004, lesquelles présentent un certain niveau de glissement 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 microgrammes HA/dose) ont été administrées à quatre semaines d'intervalle. Les réponses sérologiques observées en utilisant le test IH ont montré que 92 % des sujets étaient séroprotégés et 75 % avaient séroconverti après deux injections de 7,5 microgrammes.

Réactivité croisée

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin H5N1 contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 contre A/turkey/Turkey/1/2005 et A/Indonesia/5/2005

Adultes (18-60 ans)

Certaines réponses immunitaires hétérologues contre A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG23 ; clade 2.2.1) et A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) ont été détectables après la deuxième et la troisième vaccination, indiquant une réactivité croisée du vaccin de clade 1 contre les souches de clade 2.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** pour l'anticorps anti-HA d'A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) après la deuxième dose chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

	Anticorps anti-HA	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=70	Étude V87P12 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=60	Étude V87P3 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=30	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=197
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	70 % (58-80)	65 % (52-77)	90 % (73-98)	59 % (52-66)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)**	SO†	65 % (52-77)	86 % (68-96)	49 % (42-56)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	SO†	4,51 (3,63-5,61)	7,67 (6,09-9,67)	2,37 (2,1-2,67)
		N=69	N=60	N=30	N=197
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %)°	36 % (25-49)	28 % (17-41)	24 % (10-44)	23 % (18-30)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)°	SO†	28 % (17-41)	21 % (8-40)	19 % (14-25)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)°°	SO†	2,3 (1,67-3,16)	1,98 (1,22-3,21)	1,92 (1,64-2,25)

* Séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** MGT en SRH

† Dans V87P1 : non testé avant la vaccination

° mesuré par dosage IH ≥ 40

°° MGT d'IH

Les résultats de MN pour les études cliniques V87P12, V87P3 et V87P13 présentés dans le tableau ci-dessus ont montré un taux de séroprotection et de séroconversion contre A/turkey/Turkey/2005 allant respectivement de 10 % (2-27) à 39 % (32-46) et de 10 % (2-27) à 36 % (29-43). Le rapport de la MGT contre A/turkey/Turkey/2005 mesuré par MN allait de 1,59 à 2,95.

Personnes âgées (≥ 61 ans)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA d'A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) après la deuxième dose chez les sujets âgés de ≥ 61 ans, mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

	Anticorps anti-HA	Étude V87P1 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=37	Étude V87P13 A/Vietnam/1194/2004 21 jours après la 2 ^e dose N=207
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	57 % (39-73)	20 % (18-23)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)*	SO***	48 % (41-55)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)***	SO***	1,74 (1,57-1,94)

		N=36	N=208
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %) ^o	36 % (21-54)	25 % (19-32)
	Taux de séroconversion (IC 95 %) ^o	SO***	19 % (14-25)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %) ^{oo}	SO***	1,79 (1,56-2,06)

* mesuré par SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** rapport des moyennes géométriques des titres en SRH

^o mesuré par dosage IH ≥ 40

^{oo} Moyennes géométriques des titres d'IH

*** Dans V87P1 : non testé avant la vaccination

Les résultats de MN pour les études cliniques présentés dans le tableau ci-dessus ont montré un taux de séroprotection contre A/turkey/Turkey/05 allant respectivement de 11 % (3-25) (étude V87P1) à 30 % (24-37) (étude V87P13) et un taux de séroconversion de 25 % (19-31) pour l'étude V87P13.à 36 % (29-43). Le rapport de la MGT contre A/turkey/Turkey/05 mesuré par MN dans l'étude V87P13 était de 2,01 (1,78-2,26).

Réponse immunitaires croisée induite par le vaccin contenant la souche A/turkey/Turkey/I/2005 contre A/Indonesia/5/2005 et A/Vietnam/1194/2004

Une réponse immunitaire hétérogène contre A/Indonesia/5/2005 (clade 2.1) a été détectée dans l'étude V87P11 après la deuxième vaccination, indiquant une réaction croisée du vaccin de clade 2.2.1 contre les souches de clade 2.1.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion** et le facteur de séroconversion*** pour les anticorps anti-A/Indonesia/5/2005 et anti-A/Vietnam/1194/2004 après la deuxième dose chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et les personnes âgées (≥ 61 ans), mesurés par SRH et IH ont été les suivants :

Anticorps anti-HA		Étude V87P11 Adultes (18-60 ans) N=182		Étude V87P11 Personnes âgées (61- 89 ans) ^a N=132	
		A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004	A/ Indonesia/ 5/2005	A/Vietnam/ 1194/2004
SRH	Taux de séroprotection (IC 95 %)*	83 (77-88)	62 (54-69)	61 52-69	45 (37-54)
	Taux de séroconversion (IC 95 %)*	79 (72-85)	60 (53-68)	64 (56-73)	44 (35-53)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	6,24 (5,44-7,16)	4,45 (3,85-5,14)	3,87 (3,31-4,53)	3,03 (2,56-3,58)
		N=194		N=148	
IH	Taux de séroprotection (IC 95 %) ^o	50 (43-57)	47 (40-55)	34 (26-42)	39 (31-48)
	Taux de séroconversion (IC 95 %) ^o	49 (42-56)	44 (37-51)	32 (25-41)	34 (26-42)
	Facteur de séroconversion (IC 95 %) ^{oo}	4,71 (3,74-5,93)	4,25 (3,36-5,37)	2,69 (2,18-3,32)	2,8 (2,2-3,55)

^a Tranche d'âge réelle de la population incluse

* Séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$

** La séroconversion a été définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets séronégatifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$) ou une augmentation significative (au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets séropositifs avant la vaccination (jour 1 surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$)

*** MGT en SRH

- mesuré par dosage IH ≥40
- MGT d'IH

Les résultats de MN pour A/Indonesia/5/2005 ont montré un taux de séroprotection de 38 % (31-45) chez les adultes (18-60 ans) et de 14 % (8-20) chez les personnes âgées (≥ 61 ans) ; un taux de séroconversion de 58 % (50-65) chez les adultes et de 30 % (23-38) chez les personnes âgées et enfin un rapport de la MGT de 4,67 (3,95-5,56) chez les adultes et de 2,19 (1,86-2,58) chez les personnes âgées.

Les résultats de MN pour A/Vietnam/1194/2004 ont montré un taux de séroprotection de 10 % (6-16) chez les adultes (18-60 ans) et de 6 % (3-11) chez les personnes âgées (≥ 61 ans) ; un taux de séroconversion de 19 % (13-25) chez les adultes et de 7 % (4-13) chez les personnes âgées et enfin un rapport de la MGT de 1,86 (1,63-2,12) chez les adultes et de 1,33 (1,17-1,51) chez les personnes âgées.

Réactivation de l'immunité mémoire à long terme par un rappel :

Une vaccination unique avec le vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004 a induit une réponse sérologique élevée et rapide chez des sujets primovaccinés 6 à 8 ans auparavant avec deux doses d'un vaccin différent, ayant la même formulation mais utilisant la souche H5N3.

Dans un essai clinique de phase 1 (V87P3), des sujets adultes âgés de 18 à 65 ans primo-vaccinés 6 à 8 ans auparavant avec 2 doses de vaccin H5N3 contenant A/Duck/Singapore/97 avec adjuvant MF59, ont reçu 2 doses de rappel de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004. Les résultats mesurés par SRH après la première dose, qui mimait la primovaccination prépandémique avec une dose unique de rappel hétérologue, ont révélé des taux de séroprotection et de séroconversion de 100 % (74-100) et une multiplication par 18 de la surface SRH (moyenne géométrique des titres).

Autres schémas vaccinaux :

Lors d'un essai clinique évaluant 4 différents schémas vaccinaux chez 240 sujets âgés de 18 à 60 ans, où la deuxième dose était injectée 1, 2, 3 ou 6 semaines après la première dose de vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1 contenant A/Vietnam/1194/2004, tous les groupes ont atteint, 3 semaines après la deuxième dose, de hauts niveaux d'anticorps, comme évalué par SRH. Les taux de séroprotection mesurés par SRH allaient de 86 à 98 %, les taux de séroconversion de 64 à 90 % et la moyenne géométrique des titres de 2,92 à 4,57. L'ampleur de la réponse immunitaire a été plus faible dans le groupe ayant reçu la deuxième dose une semaine après la première et plus élevée dans les groupes où l'intervalle était plus long.

Sujets souffrant d'affections sous-jacentes ou immunodéprimés :

L'immunogénicité de la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 chez les adultes (18 à 60 ans) et les personnes âgées (≥ 61 ans) souffrant d'affections sous-jacentes (étude V87_25) ou immunodéprimés (principalement des sujets infectés par le VIH) (étude V87_26) par rapport à des adultes (18 à 60 ans) et personnes âgées (≥ 61 ans) sains a été évaluée dans deux études cliniques de phase III randomisées et contrôlées (avec comme comparateur un vaccin grippal trivalent, inactivé, sous-unitaire, saisonnier, avec adjuvant MF59, autorisé pour l'utilisation chez les personnes âgées à partir de 65 ans). Dans l'étude V87_25 et V87_26, respectivement 96 et 67 sujets étaient âgés de plus de 70 ans. Dans les deux études, l'immunogénicité de la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 a été démontrée par des dosages IH, SRH et MN après la première et la deuxième dose.

La moyenne géométrique de la surface*, le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 mesurés par SRH 21 jours après la deuxième dose ont été les suivants :

Étude V87 25				
	Adultes (20 à 60 ans) ^a	Adultes (19 à 60 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 84 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 79 ans) ^a
Anticorps anti-HA (SRH)	Affections N=140	Sains N=57	Affections N=143	Sains N=57
Moyenne géométrique de la surface (IC 95 %)*	31,07 (27,43-35,19)	58,02 (48,74-69,06)	29,34 (26,07-33,01)	27,78 (22,57-34,18)
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	65,00 (56,5-72,9)	89,47 (78,5-96)	58,74 (50,2-66,9)	57,89 (44,1-70,9)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	72,86 (64,7-80)	98,25 (90,6-99,96)	64,34 (55,9-72,2)	66,67 (52,9-78,6)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	3,33 (2,94-3,77)	6,58 (5,53-7,83)	2,37 (2,10-2,66)	2,96 (2,41-3,64)
Étude V87 26				
	Adultes (20 à 60 ans) ^a	Adultes (18 à 59 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 84 ans) ^a	Pers. âgées (61 à 91 ans) ^a
Anticorps anti-HA (SRH)	Immuno-déprimés N=143	Sains N=57	Immuno-déprimés N=139	Sains N=62
Moyenne géométrique de la surface (IC 95 %)*	26,50 (22,49-31,22)	48,58 (40,01-58,99)	26,85 (23,01-31,33)	23,91 (18,89-30,26)
Taux de séroprotection (IC 95 %)*	60,84 (52,3-68,9)	87,72 (76,3-94,9)	58,99 (50,3-67,3)	53,23 (40,1-66)
Taux de séroconversion (IC 95 %)*	61,54 (53-69,5)	89,47 (78,5-96)	64,75 (56,2-72,7)	56,45 (43,3-69)
Facteur de séroconversion (IC 95 %)**	3,16 (2,69-3,73)	7,10 (5,85-8,62)	3,15 (2,70-3,68)	2,83 (2,24-3,58)

^a tranche d'âge réelle de la population incluse

* mesuré par dosage SRH : séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$, séroconversion : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets avec une surface SRH avant vaccination $\leq 4 \text{ mm}^2$ ou une augmentation d'au moins 50 % de la surface SRH pour les sujets avec une surface $> 4 \text{ mm}^2$.

** rapport des moyennes géométriques de SRH

Les résultats de l'IH pour les deux études cliniques ont révélé des valeurs inférieures à celles rapportées dans des études antérieures. Les taux de séroconversion contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 variaient respectivement de 37,50 % à 43,10 % chez les adultes sains, et de 19,18 % à 26,47 % chez les adultes immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes ; les taux de séroconversion variaient de 21,43 % à 30,65% chez les personnes âgées saines, et de 24,49 % à 27,86 % chez les personnes âgées immunodéprimées ou souffrant d'affections sous-jacentes. Des tendances similaires ont été observées pour les taux de séroprotection dans les deux études.

Les résultats de MN contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 indiquent respectivement un taux de séroconversion de 66,67 % chez les adultes sains, et variant de 33,57 % à 54,14 % chez les adultes immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes ; les taux de séroconversion variaient de 24,39 % à 29,03 % chez les personnes âgées saines, et de 31,65 % à 39,42 % chez les personnes âgées étant immunodéprimées ou souffrant d'affections sous-jacentes. Des tendances similaires ont été observées pour les taux de séroprotection dans les deux études.

Dans les deux études V87_25 et V87_26, les niveaux d'anticorps plus faibles (mesurés par dosages IH, SRH et MN) et les taux de séroprotection réduits chez les sujets adultes et les personnes âgées (≥ 61 ans) immunodéprimés ou souffrant d'affections sous-jacentes suggèrent que la souche H5N1 A/turkey/Turkey/1/2005 peut ne pas induire le même niveau de protection contre la souche A/H5N1 que chez les adultes sains (rubrique 4.4). Ces études ont fourni des données limitées chez les sujets souffrant de certaines affections sous-jacentes (notamment insuffisance rénale et maladie cardiovasculaire périphérique) ou immunodéprimés (notamment les receveurs de greffes et les patients sous traitement anticancéreux). Dans ces études, des niveaux d'anticorps plus faibles et des taux de séroprotection réduits contre la souche homologue A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) ont également été mesurés chez les personnes âgées saines par rapport aux adultes sains, bien que des études antérieures ont montré l'induction de réponses immunitaires suffisantes contre les souches H5N1 (voir plus haut pour les informations concernant les personnes âgées).

Population pédiatrique

L'immunogénicité du vaccin H5N1 adjuvanté dans la population pédiatrique a été évaluée dans les essais V87P6 et V87_30.

L'essai V87P6 a été mené avec un vaccin H5N1 A/Vietnam/1194/2004 avec adjuvant MF59C.1 sur 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de 7,5 microgrammes ont été administrées à trois semaines d'intervalle et une troisième dose 12 mois après la première dose. Trois semaines après la deuxième vaccination (jour 43), dans tous les groupes d'âge (c'est-à-dire 6 à 35 mois, 3 à 8 ans et 9 à 17 ans) des taux élevés en anticorps contre la souche A/Vietnam/1194/2004, mesurés par test SRH et IH ont été atteints, et sont présentés dans le tableau ci-dessous.

		Enfants (6 à 35 mois)	Enfants (3 à 8 ans)	Adolescents (9 à 17 ans)
		N=134	N=91	N=89
IH	Taux de séroprotection* (IC à 95 %) Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Taux de sérocversion** (IC à 95 %) Jour 43	97 % (92-99)	97 % (91-99)	89 % (80-94)
	Facteur de séroconversion*** (IC à 95 %) Jour 43 par rapport au jour 1	129 (109-151)	117 (97-142)	67 (51-88)
SRH		N=133	N=91	N=90
	Taux de séroprotection° (IC à 95 %) Jour 43	100 % (97-100)	100 % (96-100)	100 % (96-100)
	Taux de sérocversion°° (IC à 95 %) Jour 43	98 % (95-100)	100 % (96-100)	99 % (94-100)
	Facteur de séroconversion°°° (IC à 95 %) Jour 43 par rapport au jour 1	16 (14-18)	15 (13-17)	14 (12-16)

Séroprotection définie comme un titre $\geq 1:40$ au test IH.

** Séroconversion définie comme l'augmentation d'un titre non détectable à un titre $\geq 1:40$ ou comme une multiplication par 4 d'un titre détectable au jour 1

*** Rapports des moyennes géométriques des titres au test IH.

- Séroprotection : surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$.
- Séroconversion définie comme une surface SRH $\geq 25 \text{ mm}^2$ pour les sujets qui étaient séronégatifs à l'inclusion (surface SRH $\leq 4 \text{ mm}^2$ le jour 1) ou comme une augmentation significative (d'au moins 50 %) de la surface SRH pour les sujets qui étaient séropositifs à l'inclusion (surface SRH $> 4 \text{ mm}^2$ le jour 1).
- Rapports des moyennes géométriques des titres au test SRH.

Les résultats du test MN pour la souche A/Vietnam/1194/2004 indiquent un taux de séroprotection de 99 % (IC à 95 % : 94-100) ; un taux de séroconversion allant de 97 % (IC à 95 % : 91-99), à 99 % (IC à 95 % : 96-100) et un rapport des moyennes géométriques allant de 29 (IC à 95 % : 25-35), à 50 (IC à 95 % : 44-58).

L'essai V87_30 est un essai multicentrique randomisé, en aveugle pour l'observateur, visant à mesurer l'immunogénicité de six formulations d'un vaccin H5N1 contenant la souche A/turkey/Turkey/1/2005 et l'adjuvant MF59. Dans cet essai, 420 enfants âgés de 6 mois à 8 ans ont été répartis en deux cohortes d'âge : 6 à 35 mois (N = 210) et 3 à 8 ans (N = 210).

Le vaccin a été administré en deux injections à trois semaines d'intervalle. Les titres d'anticorps contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005 ont été mesurés par des tests IH et MN trois semaines après la deuxième vaccination (jour 43). Les réponses immunologiques observées avec la formulation autorisée (7,5 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, dose de 0,5 ml) et avec la formulation étudiée ayant une teneur en antigène de 50 % (3,5 microgrammes d'HA avec 100 % d'adjuvant MF59, dose de 0,5 ml) sont présentées ci-dessous.

Formulation		7,5 microgrammes d'HA/ 100 % d'adjuvant MF59		3,5 microgrammes d'HA/ 100 % d'adjuvant MF59	
Tranche d'âge		6 à 35 mois	3 à 8 ans	6 à 35 mois	3 à 8 ans
		N=31	N=36	N=36	N=33
IH	Taux de séroprotection (IC à 95 %) * Jour 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43	87 % (70-96)	86 % (71-95)	86 % (71-95)	88 % (72-97)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)*** Jour 43 par rapport au jour 1	24 (14-40)	22 (14-34)	31 (19-51)	20 (13-31)
MN	% de sujets ayant un titre $\geq 1:40$ (IC à 95 %) Jour 43	100 % (89-100)	100 % (90-100)	100 % (90-100)	100 % (89-100)
	Taux de séroconversion (IC à 95 %)** Jour 43	100% (89-100)	100% (90-100)	100% (90-100)	100% (89-100)
	Facteur de séroconversion (IC à 95 %)*** Jour 43 par rapport au jour 1	165 (117-231)	125 (92-171)	214 (156-294)	132 (95-182)

* Séroprotection définie comme un titre $\geq 1:40$ au test IH.

** Séroconversion définie comme l'augmentation d'un titre non détectable à un titre $\geq 1:40$ ou comme une multiplication par 4 d'un titre détectable au jour 1.

*** Rapports des la moyennes géométriques des titres.

Résultats d'immunogénicité avec Focetria H1N1v (étude V111_03) :

Le taux de séroprotection et de séroconversion mesuré par test IH et le facteur de séroconversion exprimé comme rapport des moyennes géométriques d'IH pour les anticorps anti-HA contre le vaccin H1N1 après administration d'une et de deux doses de 7,5 microgrammes de Focetria ont été évalués chez 70 enfants et adolescents (9 à 17 ans), 60 enfants (3 à 8 ans), 58 jeunes enfants (12 à 35 mois) et 49 nourrissons (6 à 11 mois). Les critères d'immunogénicité pour les adultes (18 à 60 ans) fixés par le CHMP ont été satisfaits après la première et la deuxième doses dans toutes les tranches d'âges susmentionnées (tant dans l'ensemble de la population que dans le sous-groupe séronégatif à l'inclusion).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Foclivia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'immunisation active contre le sous-type H5N1 du virus grippal de type A. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à Foclivia.

Cela signifie que pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques obtenues avec Foclivia et avec le vaccin grippal saisonnier avec adjuvant MF59C.1 issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de tolérance locale, de fertilité féminine et de toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement (jusqu'à la fin de la période d'allaitement) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES 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,
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. Jeter le vaccin s'il a été congelé. 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) avec bouchon (caoutchouc halobutyle). Boîtes de 10. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Agiter doucement le flacon multidose à chaque fois avant de prélever une dose (0,5 ml) du vaccin dans une seringue. Après agitation, l'apparence normale de Foclivia est une suspension blanche laiteuse.

Inspecter visuellement la suspension avant l'administration. En présence de particules et/ou d'une apparence anormale, le vaccin doit être jeté.

Bien que Foclivia en flacon multidose contienne un agent conservateur qui inhibe la prolifération microbienne, il revient à l'utilisateur de minimiser le risque de contamination du flacon multidose lors du prélèvement de chaque dose.

Noter la date et l'heure de prélèvement de la première dose sur l'étiquette du flacon.

Entre deux utilisations, conserver le flacon multidose dans les conditions recommandées entre 2 et 8 °C. Le flacon multidose doit de préférence être utilisé dans les 24 heures suivant le premier prélèvement.

Certaines données suggèrent que des flacons multidoses peuvent être utilisés jusqu'à 72 heures après le premier prélèvement, bien qu'une conservation aussi longue ne soit pas idéale.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italie

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

EU/1/09/577/004

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

Date de première autorisation : 19 octobre 2009
Date de dernier renouvellement : 27 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE 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**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Seqirus Vaccines Ltd
Gaskill Road, Speke, Liverpool
L24 9GR
Royaume-Uni

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

Foclivia ne peut être commercialisé que dans le cas où une pandémie grippale a été déclarée officiellement par l'OMS/UE, à la condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Foclivia tienne compte comme il se doit de la souche pandémique officiellement déclarée.

- Libération officielle des lots**

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

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

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

En dehors de la période pandémique, la périodicité et le format habituels des PSURs seront maintenus, avec un examen spécifique des événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP). Cela devra inclure les données des études en cours, ou de l'utilisation en vie réelle le cas échéant, des souches de préparation à une pandémie.

Durant une situation de pandémie, les ressources doivent être concentrées sur un suivi opportun et efficace du profil de sécurité des vaccins contre la grippe utilisés durant la pandémie. De plus, un cycle annuel pourrait être trop long pour permettre une évaluation de la sécurité d'un vaccin pour lequel de hauts niveaux d'exposition sont attendus pendant une brève période de temps. Par conséquent, les PSURs annuels qui coïncident avec la période de pandémie seront remplacés par des « PSUR simplifiés » (S-PSUR) mensuels, accompagnés d'un résumé de la distribution du vaccin.

- Fréquence de soumission**

- La procédure commencera à partir du premier lundi suivant l'expédition du premier lot de vaccin.
- Premières analyses des données 30 jours plus tard.
- Soumission du S-PSUR au Rapporteur et aux membres du CHMP au jour 45.
- L'évaluation du Rapporteur est transmise aux membres du CHMP au jour 50.

- Le rapport du CHMP est transmis au fabricant du vaccin au jour 55.
- Les rapports deviennent mensuels pour les 6 premiers mois.
- La fréquence sera revue par le titulaire de l'AMM et le (co-)rapporteur tous les 6 mois.

Lorsqu'il aura été convenu avec le CHMP que le S-PSUR n'est plus nécessaire, un PSUR complet, couvrant la période depuis la date de fin de période du dernier PSUR de routine, sera soumis selon un calendrier à valider avec le rapporteur.

- Présentation des PSUR simplifiés

Seules les notifications spontanées doivent être incluses dans le PSUR. Le rapport devra comporter les tableaux de données agrégées suivants.

1. Un tableau de présentation générale de toutes les notifications spontanées par pays, classées par type de cas (médicalement confirmé ou non médicalement confirmé) et par gravité, pour la période couverte par le rapport et de manière cumulative.
2. Un tableau de présentation générale de toutes les réactions indésirables notifiées spontanément, présentées par classe de systèmes d'organes (SOC) et termes préférentiels (PT), stratifiées selon le type de cas (médicalement confirmé ou non médicalement confirmé) et incluant le nombre de rapports de décès, pour la période couverte par le rapport et de manière cumulative.
3. Les événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) classés par type de cas (médicalement confirmé ou non médicalement confirmé). Les EIIP sont définis comme suit :

Névrite	PT « plexopathie brachiale », « mononévrite », « névrite », « amyotrophie névralgique », « radiculite brachiale ».
Convulsions	Recherche (Question MedDRA normalisée - SMQ) étroite « Convulsions généralisées après immunisation ».
Encéphalite (encéphalomyélite)	Recherche (SMQ) étroite « Encéphalites non infectieuses ».
Vasculite	Recherche (SMQ) étroite « Vasculite ».
Syndrome de Guillain-Barré (SGB)	Recherche (SMQ) étroite « Syndrome de Guillain-Barré ».
Démyélinisation	Recherche (SMQ) étroite « Démyélinisation » (le SGB étant également inclus dans cette SMQ, il y aura un chevauchement dans le nombre de cas pour ces deux catégories).
Maladie de Bell	PT « Paralysie faciale », « Parésie faciale », « Atteinte du nerf facial », « Paralysie oculofaciale », « Maladie de Bell ».
Thrombopénie immunitaire	Terme de haut niveau (HLT) « Thrombocytopénies).

4. Les effets indésirables graves non répertoriés (SOC, PT) classés par type de cas (médicalement confirmé ou non médicalement confirmé), pour la période couverte par le rapport et de manière cumulative.

5. Tous les effets indésirables notifiés spontanément, classé par groupe d'âge, par SOC et PT, par type de cas (médicalement confirmé ou non médicalement confirmé), pour la période couverte par le rapport et de manière cumulative.
6. Tous les effets indésirables (SOC, PTs) survenus chez des femmes enceintes ayant fait l'objet de notifications spontanés, classés par type de cas (médicalement confirmé ou non médicalement confirmé) pour la période couverte par le rapport et de manière cumulative.

Les principes suivants doivent être suivis au moment de la compilation des données :

- À l'exception du Tableau 1, tous les tableaux comprendront le nombre de réactions (présentées par PT, triées par SOC) et non le nombre de cas.
- Tous les tableaux seront fondés sur les données génériques et non sur les données spécifiques au produit.¹ Les données spécifiques au produit peuvent être évaluées dans le cadre de l'évaluation des signaux.
- « De manière cumulative » signifie depuis le début d'utilisation du vaccin ; les événements non signalés durant la période du rapport ne doivent pas être présentés dans ces tableaux.
- Tous les événements non médicalement confirmés sont ceux qui ont été entrés dans la base de données jusqu'à la date de fin de période. Ceux qui n'ont pas encore été entrés doivent être signalés dans le S-PSUR suivant.
- Une liste de cas d'évolution fatale sera fournie en Annexe.

Un bref résumé devra être fourni dans lequel les signaux confirmés et les éléments d'intérêt seront mis en évidence, en prenant en considération les informations issues du programme de surveillance renforcée. Dans le cas de signaux multiples, l'évaluation des signaux peut être priorisée et un calendrier de soumission du rapport d'évaluation complet des signaux devra être fourni.

Rapport de distribution du vaccin

Pour placer le rapport de sécurité dans son contexte, un résumé de la distribution du vaccin sera inclus et détaillera le nombre de doses de vaccins distribuées dans

- i) les États membres de l'UE pendant la période du rapport, par numéro de lot,
- ii) les États membres de l'UE, de façon cumulative, et
- iii) le reste du monde.

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

¹ Fondé sur l'hypothèse que le nom du produit ne sera pas fourni dans une proportion significative des cas.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ «SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES»

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Pendant la pandémie, le titulaire recueillera les données de sécurité et d'efficacité cliniques du vaccin pandémique et soumettra ces informations au CHMP pour évaluation.	Selon mise à disposition du vaccin lors de la première pandémie.
Pendant la pandémie, le titulaire mettra en place un programme de surveillance renforcée comme indiqué dans le PGR.	Selon mise à disposition du vaccin lors de la première pandémie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON POUR SERINGUES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

Une dose (0,5 ml) contient : composants actifs : antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivés sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains, avec pour adjuvant du MF59C.1, de la souche :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgrammes d'hémagglutinine

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

1 x dose unique (0,5 ml) en seringue préremplie avec aiguille
1 x dose unique (0,5 ml) en seringue préremplie sans aiguille
10 x dose unique (0,5 ml) en seringues préremplies avec aiguille
10 x dose unique (0,5 ml) en seringues préremplies sans aiguille

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Avertissement : ne pas injecter par voie intravasculaire ou intradermique.

Lire la notice avant utilisation.

Agiter délicatement avant emploi.

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**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À 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 aux exigences locales.

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

Seqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italie.

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

EU/1/09/577/001 1 seringue préremplie avec aiguille
EU/1/09/577/002 10 seringues préremplies avec aiguille
EU/1/09/577/005 1 seringue préremplie sans aiguille
EU/1/09/577/006 10 seringues préremplies sans aiguille

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON POUR FLACON DE 10 DOSES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Foclivia, suspension injectable en récipient multidoses
Vaccin grippal pandémique (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

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

Une dose (0,5 ml) contient : composants actifs : antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivés sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains, avec pour adjuvant du MF59C.1, de la souche :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) 7,5 microgrammes d'hémagglutinine

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Flacon
10 x 10 doses
1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Avertissement : ne pas injecter par voie intravasculaire ou intradermique.

Lire la notice avant utilisation.

Agiter délicatement avant emploi.

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**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À 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 aux exigences locales.

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

Sqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italie.

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

EU/1/09/577/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE POUR SERINGUE

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

Foclivia injection

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

Injection IM dans le muscle deltoïde

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter délicatement avant emploi.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

Seqirus S.r.l. - Italie

À conserver au réfrigérateur.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE POUR FLACON DE 10 DOSES

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

Foclivia injection

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

Injection IM dans le muscle deltoïde

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter délicatement avant emploi.

3. DATE DE PÉREMPTE

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon de 5 ml contenant 10 doses (0,5 ml/dose)

6. AUTRES

Seqirus S.r.l. - Italie

À conserver au réfrigérateur.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Foclivia, suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin grippal pandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce vaccin 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 infirmier/ère. 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 Foclivia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Foclivia
3. Comment recevoir Foclivia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Foclivia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Foclivia est un vaccin destiné à être administré pour prévenir la grippe dans le cas où une pandémie serait officiellement déclarée.

La grippe pandémique est un type de grippe qui survient à des intervalles variables, de moins de 10 ans à plusieurs décennies. Elle se propage rapidement à travers le monde. Les signes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe ordinaire mais peuvent être plus graves.

Il est utilisé pour prévenir la grippe due au virus de type H5N1 .

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

Comme tous les vaccins, Foclivia peut ne pas protéger totalement toutes les personnes vaccinées.

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

Ne recevez jamais Foclivia si vous :

- avez déjà présenté des réactions allergiques graves (c.-à-d. mettant votre vie en danger) à l'un des composants de Foclivia,
- êtes allergique (hypersensible) aux vaccins contre la grippe ou à l'un des autres composants contenus dans Foclivia,
- êtes allergique aux œufs, aux protéines de poulet, à l'ovalbumine,
- êtes allergique au sulfate de kanamycine et au sulfate de néomycine (antibiotiques), à l'hydrocortisone, au formaldéhyde, au bromure cétyltriméthylammonium (CTAB).
 - les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée avec démangeaisons, une difficulté à respirer et un gonflement du visage ou de la langue.
 - toutefois, dans une situation de pandémie, vous pouvez toujours recevoir le vaccin. Il convient néanmoins qu'un traitement médical soit immédiatement disponible, en cas de survenue d'une réaction allergique.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin.

- si vous vous sentez fiévreux/fiévreuse,
- si vous êtes malade ou avez une infection,
- si vous suivez un traitement immunosuppresseur (corticostéroïdes ou chimiothérapie pour un cancer, par ex.), ou si vous souffrez d'une maladie qui vous prédispose aux infections (problèmes d'immunodéficience).

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez un problème de saignement ou si vous avez facilement des bleus.

Le médecin doit vous informer du risque de convulsions, en particulier si vous présentez des antécédents d'épilepsie.

Un évanouissement peut survenir après, voire avant, toute injection avec une aiguille. Informez donc le médecin ou l'infirmier/ère si vous vous êtes déjà évanoui(e) lors d'une précédente injection.

Foclivia peut ne pas entièrement protéger toutes les personnes vaccinées, en particulier les personnes âgées et celles ayant un système immunitaire affaibli, telles que les patients atteints du VIH ou ceux souffrant de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée comme le diabète, les maladies pulmonaires ou les problèmes cardiaques. Informez votre médecin si vous avez un système immunitaire affaibli ou souffrez de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée.

Si vous êtes dans l'un de ces cas, **INFORMEZ-EN VOTRE MÉDECIN OU VOTRE INFIRMIER/ÈRE** car la vaccination n'est peut-être pas recommandée ou devra peut-être être remise à plus tard.

Autres médicaments et Foclivia

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

Foclivia peut être administré en même temps que des vaccins contre la grippe saisonnière sans adjvant. Il n'existe pas d'information sur l'administration de Foclivia en même temps que des vaccins non antigrippaux. Si l'administration de Foclivia avec d'autres vaccins ne peut être évitée, ceux-ci doivent être injectés dans un autre membre. Dans de tels cas, vous devez savoir que les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus intenses.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin. Votre médecin doit évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration du vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Foclivia contient du sodium et du potassium

Foclivia contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) et moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose. Il est quasiment sans sodium et sans potassium.

3. Comment recevoir Foclia ?

Le vaccin vous sera administré par votre médecin ou infirmier/ère conformément aux recommandations officielles.

Une dose (0,5 ml) du vaccin sera injectée dans le haut de votre bras (muscle deltoïde) ou de votre cuisse, selon la masse musculaire.

Une seconde dose de vaccin doit être administrée après un délai d'au moins 3 semaines.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez les effets indésirables ci-dessous – des soins médicaux en urgence ou une hospitalisation pourraient être nécessaires :

- difficultés pour respirer, vertiges, pouls faible et rapide et éruption cutanée, qui sont des symptômes de réaction anaphylactique (une réaction allergique très sévère).

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont survenus avec Foclia dans les études cliniques :

Très fréquent (affecte plus d'1 personne sur 10) :

- Douleur/sensibilité au site d'injection
- Induration de la peau au site d'injection
- Rougeur au site d'injection
- Gonflement au site d'injection
- Ecchymose (« bleu ») au site d'injection
- Douleurs musculaires
- Maux de tête
- Fatigue
- Sensation générale de mal-être
- Frissons
- Sueur*
- Nausées*
- Changement des habitudes alimentaires**
- Diarrhée
- Vomissements
- Sueur et transpiration inhabituelle**
- Somnolence**
- Irritabilité**
- Pleurs inhabituels**
- Fièvre***

* Effets indésirables rapportés comme « Fréquent » chez les adultes et les personnes âgées.

** Effets indésirables rapportés uniquement chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois.

*** Effet indésirable rapporté comme « très fréquent » uniquement chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans.

Rapporté comme « fréquent » chez les adolescents et les adultes (9 à 60 ans) et comme « peu fréquent » chez les sujets âgés (plus de 61 ans).

Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100) :

- Articulations douloureuses
- Saignement au site d'injection
- Perte d'appétit

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

- Urticaire

En général, ces effets indésirables sont habituellement légers et disparaissent sans traitement dans les trois jours. S'ils persistent, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

Effets indésirables observés chez les patients souffrant de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée tels que le diabète, les maladies pulmonaires ou les problèmes cardiaques et ayant un système immunitaire affaibli (immunodéprimés) tels que des patients atteints du VIH.

Nausées, articulations douloureuses, diarrhée et perte d'appétit ont été rapportés très fréquemment dans cette population. En outre, des vomissements ont été rapportés fréquemment.

Autres effets indésirables rares observés après l'utilisation de routine

Les effets indésirables supplémentaires cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec un autre vaccin grippal H1N1 appelé Focetria, similaire à Foclivia et contenant le même adjuvant. Ces effets indésirables peuvent survenir avec Foclivia.

- Réactions cutanées généralisées incluant
 - Démangeaisons
 - Rash ou gonflement de la peau ou des muqueuses
 - Angioédème (gonflement anormal de la peau, en général autour des yeux, ou des lèvres, de la langue, des mains ou des pieds, causés par une réaction allergique)
- Troubles gastro-intestinaux comme
 - Douleurs abdominales
- Vertiges, somnolence
- Troubles neurologiques comme
 - Fortes douleurs lancinantes ou vibrantes le long d'un ou plusieurs nerfs
 - Picotements
 - Crises convulsives
 - Névrite (inflammation des nerfs)
 - Syncope ou présyncope (évanouissement ou sensation d'être sur le point de s'évanouir)
- Gonflement des ganglions lymphatiques, palpitations (battements de cœur irréguliers ou forts), tachycardie (battements de cœur plus rapide qu'habituellement), faiblesse, douleurs aux extrémités, toux et asthénie (faiblesse inhabituelle).
- Réactions allergiques pouvant se manifester par des difficultés à respirer, une respiration sifflante, un gonflement de la gorge ou provoquant une diminution dangereuse de la pression artérielle qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent entraîner un choc. Les médecins connaissent ce risque et disposent des traitements d'urgence à utiliser en de tels cas.

En outre, les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination annuelle habituelle avec les vaccins grippaux saisonniers avec et sans adjuvant. Ces effets indésirables peuvent survenir avec Foclivia.

- Taux faible de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des ecchymoses
- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau du rein)
- Érythème polymorphe (type de réaction allergique de la peau qui se produit en réponse à des médicaments, infections ou maladies)
- Troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central) et un type de paralysie connu sous le nom de syndrome de Guillain-Barré

- Gonflement, douleur et rougeur au site d'injection s'étendant sur plus de 10 cm et durant plus d'une semaine (réaction de type cellulite au site d'injection)
- Gonflement étendu du membre dans lequel a été effectué l'injection durant plus d'une semaine

Déclaration des effets secondaires

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

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

N'utilisez pas Foclia après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a été congelé. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment 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 Foclia

- Substance active :

Les composants actifs du vaccin sont des protéines virales purifiées (appelées hémagglutinine et neuraminidase). Elles sont isolées à partir de particules à la surface du virus grippal, lesquelles sont cultivées dans des œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains et inactivées à l'aide de formaldéhyde. Ces protéines virales sont préparées à partir d'une souche de virus grippal conforme aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et aux décisions de l'UE en cas de pandémie officiellement déclarée.

Chaque dose (0,5 ml) de vaccin contient au moins 7,5 microgrammes d'hémagglutinine issue de la souche virale de grippe recommandée :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvant :

Le vaccin contient un « adjuvant » (un composé contenant du squalène) pour stimuler une meilleure réponse. L'adjuvant comporte également du polysorbate 80 et du sorbitan trioléate dans un tampon citraté (citrate de sodium, acide citrique).

- Autres composants :

Les autres composants sont : chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté et eau pour préparation injectable.

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

Foclia est un liquide blanc laiteux.

Il est fourni : dans une seringue prête à l'emploi contenant une dose unique (0,5 ml) injectable, en boîte de 1 ou 10, avec ou sans aiguille.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sqirus S.r.l.
Via del Pozzo 3/A, S. Martino
53035 Monteriggioni (SI)
Italie

Fabricant

Sqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105BJ Amsterdam
Pays-Bas

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

Foclivia a été autorisé « sous circonstances exceptionnelles ». Cela signifie que pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

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 :

Instructions d'administration du vaccin :

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Foclivia par voie sous-cutanée.

Dans le cas où une seringue préremplie sans aiguille équipée d'un système Luer Lock est utilisée, retirez l'embout en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Une fois l'embout retiré, fixez une aiguille à la seringue en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle se verrouille. Une fois que l'aiguille est verrouillée en place, retirez le protecteur d'aiguille et administrez le vaccin.

Seringue prête à l'emploi, contenant une dose unique de 0,5 ml pour injection.

Agiter délicatement avant emploi. Après agitation, l'apparence normale de Foclivia est une suspension blanche laiteuse.

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

Notice : Information de l'utilisateur

Foclivia, suspension injectable en récipient multidose

Vaccin grippal pandémique (H5N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce vaccin 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 infirmier/ère. 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 Foclivia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Foclivia
3. Comment recevoir Foclivia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Foclivia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Foclivia est un vaccin destiné à être administré pour prévenir la grippe dans le cas où une pandémie serait officiellement déclarée.

La grippe pandémique est un type de grippe qui survient à des intervalles variables, de moins de 10 ans à plusieurs décennies. Elle se propage rapidement à travers le monde. Les signes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe ordinaire mais peuvent être plus graves.

Il est utilisé pour prévenir la grippe due au virus de type H5N1.

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

Comme tous les vaccins, Foclivia peut ne pas protéger totalement toutes les personnes vaccinées.

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

Ne recevez jamais Foclivia si vous :

- avez déjà présenté des réactions allergiques graves (c.-à-d. mettant votre vie en danger) à l'un des composants de Foclivia,
- êtes allergique (hypersensible) aux vaccins contre la grippe ou à l'un des autres composants contenus dans Foclivia,
- êtes allergique aux œufs, aux protéines de poulet, à l'ovalbumine
- êtes allergique au sulfate de kanamycine et au sulfate de néomycine (antibiotiques), à l'hydrocortisone, au formaldéhyde, au bromure cétyltriméthylammonium (CTAB).
 - les signes d'une réaction allergique peuvent inclure une éruption cutanée avec démangeaisons, une difficulté à respirer et un gonflement du visage ou de la langue.
 - toutefois, dans une situation de pandémie, vous pouvez toujours recevoir le vaccin. Il convient néanmoins qu'un traitement médical soit immédiatement disponible, en cas de survenue d'une réaction allergique.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin.

- si vous vous sentez fiévreux/fiévreuse,
- si vous êtes malade ou avez une infection,
- si vous suivez un traitement immunosuppresseur (corticostéroïdes ou chimiothérapie pour un cancer, par ex.), ou si vous souffrez d'une maladie qui vous prédispose aux infections (problèmes d'immunodéficience).

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez un problème de saignement ou si vous avez facilement des bleus.

Le médecin doit vous informer du risque de convulsions, en particulier si vous présentez des antécédents d'épilepsie.

Un évanouissement peut survenir après, voire avant, toute injection avec une aiguille. Informez donc le médecin ou l'infirmier/ère si vous vous êtes déjà évanoui(e) lors d'une précédente injection.

Foclivia peut ne pas entièrement protéger toutes les personnes vaccinées, en particulier les personnes âgées et celles ayant un système immunitaire affaibli, telles que les patients atteints du VIH ou ceux souffrant de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée comme le diabète, les maladies pulmonaires ou les problèmes cardiaques. Informez votre médecin si vous avez un système immunitaire affaibli ou souffrez de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée.

Si vous êtes dans l'un de ces cas, **INFORMEZ-EN VOTRE MÉDECIN OU VOTRE INFIRMIER/ÈRE** car la vaccination n'est peut-être pas recommandée ou devra peut-être être remise à plus tard.

Autres médicaments et Foclivia

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

Foclivia peut être administré en même temps que des vaccins contre la grippe saisonnière sans adjvant. Il n'existe pas d'information sur l'administration de Foclivia en même temps que des vaccins non antigrippaux. Si l'administration de Foclivia avec d'autres vaccins ne peut être évitée, ceux-ci doivent être injectés dans un autre membre. Dans de tels cas, vous devez savoir que les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus intenses.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin. Votre médecin doit évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration du vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Foclivia contient du thiomersal

Foclivia contient du thiomersal comme conservateur et il peut entraîner une réaction allergique. Informez votre médecin si vous êtes allergique.

Foclivia contient du sodium et du potassium

Foclivia contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) et moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose. Il est quasiment sans sodium et sans potassium.

3. Comment recevoir Foclivia ?

Le vaccin vous sera administré par votre médecin ou infirmier/ère conformément aux recommandations officielles.

Une dose (0,5 ml) du vaccin sera injectée dans le haut de votre bras (muscle deltoïde) ou de votre cuisse, selon la masse musculaire.

Une seconde dose de vaccin doit être administrée après un délai d'au moins 3 semaines.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez les effets indésirables ci-dessous – des soins médicaux en urgence ou une hospitalisation pourraient être nécessaires :

difficultés pour respirer, vertiges, pouls faible et rapide et éruption cutanée, qui sont des symptômes de réaction anaphylactique (une réaction allergique très sévère).

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont survenus avec Foclivia dans les études cliniques :

Très fréquent (affecte plus d'1 personne sur 10) :

- Douleur/sensibilité au site d'injection
- Induration de la peau au site d'injection
- Rougeur au site d'injection
- Gonflement au site d'injection
- Ecchymose (« bleu ») au site d'injection
- Douleurs musculaires
- Maux de tête
- Fatigue
- Sensation générale de mal-être
- Frissons
- Sueur*
- Nausées*
- Changement des habitudes alimentaires**
- Diarrhée
- Vomissements
- Sueur et transpiration inhabituelle**
- Somnolence**
- Irritabilité**
- Pleurs inhabituels**
- Fièvre***

* Effets indésirables rapportés comme « Fréquent » chez les adultes et les personnes âgées.

** Effets indésirables rapportés uniquement chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 à 35 mois.

• *** Effet indésirable rapporté comme « très fréquent » uniquement chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans. Rapporté comme « fréquent » chez les adolescents et les adultes (9 à 60 ans) et comme « peu fréquent » chez les sujets âgés (plus de 61 ans).

Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100) :

- Articulations douloureuses

- Saignement au site d'injection
- Perte d'appétit

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

- Urticaire

En général, ces effets indésirables sont habituellement légers et disparaissent sans traitement dans les trois jours. S'ils persistent, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

Effets indésirables observés chez les patients souffrant de problèmes médicaux sous-jacents de longue durée tels que le diabète, les maladies pulmonaires ou les problèmes cardiaques et ayant un système immunitaire affaibli (immunodéprimés) tels que des patients atteints du VIH.

Nausées, articulations douloureuses, diarrhée et perte d'appétit ont été rapportés très fréquemment dans cette population. En outre, des vomissements ont été rapportés fréquemment.

Autres effets indésirables rares observés après l'utilisation de routine

Les effets indésirables supplémentaires cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec un autre vaccin grippal H1N1 appelé Focetria, similaire à Foclivia et contenant le même adjuvant. Ces effets indésirables peuvent survenir avec Foclivia.

- Réactions cutanées généralisées incluant
 - Démangeaisons
 - Rash ou gonflement de la peau ou des muqueuses
 - Angioédème (gonflement anormal de la peau, en général autour des yeux, ou des lèvres, de la langue, des mains ou des pieds, causés par une réaction allergique)
- Troubles gastro-intestinaux comme
 - Douleurs abdominales
- Vertiges, somnolence
- Troubles neurologiques comme
 - Fortes douleurs lancinantes ou vibrantes le long d'un ou plusieurs nerfs
 - Picotements
 - Crises convulsives
 - Névrite (inflammation des nerfs)
 - Syncope ou présyncope (évanouissement ou sensation d'être sur le point de s'évanouir)
- Gonflement des ganglions lymphatiques, palpitations (battements de cœur irréguliers ou forts), tachycardie (battements de cœur plus rapide qu'habituellement), faiblesse, douleurs aux extrémités, toux et asthénie (faiblesse inhabituelle).
- Réactions allergiques pouvant se manifester par des difficultés à respirer, une respiration sifflante, un gonflement de la gorge ou provoquant une diminution dangereuse de la pression artérielle qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent entraîner un choc. Les médecins connaissent ce risque et disposent des traitements d'urgence à utiliser en de tels cas.

En outre, les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination annuelle habituelle avec les vaccins grippaux saisonniers avec et sans adjuvant. Ces effets indésirables peuvent survenir avec Foclivia.

- Taux faible de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des ecchymoses
- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des problèmes au niveau du rein)
- Érythème polymorphe (type de réaction allergique de la peau qui se produit en réponse à des médicaments, infections ou maladies)

- Troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central) et un type de paralysie connu sous le nom de syndrome de Guillain-Barré
- Gonflement, douleur et rougeur au site d'injection s'étendant sur plus de 10 cm et durant plus d'une semaine (réaction de type cellulite au site d'injection)
- Gonflement étendu du membre dans lequel a été effectué l'injection durant plus d'une semaine

Déclaration des effets secondaires

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

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

N'utilisez pas Foclia après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a été congelé. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment 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 Foclia

- Substance active :

Les composants actifs du vaccin sont des protéines virales purifiées (appelées hémagglutinine et neuraminidase). Elles sont isolées à partir de particules à la surface du virus grippal, lesquelles sont cultivées dans des œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains et inactivées à l'aide de formaldéhyde. Ces protéines virales sont préparées à partir d'une souche de virus grippal conforme aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et aux décisions de l'UE en cas de pandémie officiellement déclarée.

Chaque dose (0,5 ml) de vaccin contient au moins 7,5 microgrammes d'hémagglutinine issue de la souche virale de grippe recommandée :

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)

- Adjuvant :

Le vaccin contient un « adjuvant » (un composé contenant du squalène) pour stimuler une meilleure réponse. L'adjuvant comporte également du polysorbate 80 et du sorbitan trioléate dans un tampon citraté (citrate de sodium, acide citrique).

- Autres composants :

Les autres composants sont : thiomersal, chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté et eau pour préparation injectable.

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

Foclivia est un liquide blanc laiteux.

Il est fourni : dans un flacon contenant dix doses (de 0,5 ml chacune) injectables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Seqirus S.r.l.

Via del Pozzo 3/A, S. Martino

53035 Monteriggioni (SI)

Italie

Fabricant

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Pays-Bas

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

Foclivia a été autorisé « sous circonstances exceptionnelles ».

Cela signifie que pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

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 :

Flacon multidose :

Flacon contenant 10 doses (0,5 ml chacune) pour injection.

Instructions d'administration du vaccin :

Le vaccin ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Foclivia par voie sous-cutanée.

Agiter doucement le flacon multidose à chaque fois avant de prélever une dose (0,5 ml) du vaccin dans une seringue. Après agitation, l'apparence normale de Foclivia est une suspension blanche laiteuse.

Bien que Foclivia en flacon multidose contienne un agent conservateur qui inhibe la prolifération microbienne, il revient à l'utilisateur de minimiser le risque de contamination du flacon multidose lors du prélèvement de chaque dose.

Noter la date et l'heure de prélèvement de la première dose sur l'étiquette du flacon.

Entre deux utilisations, conserver le flacon multidose dans les conditions recommandées entre 2 et 8 °C. Le flacon multidose doit de préférence être utilisé dans les 24 heures suivant le premier prélèvement.

Certaines données suggèrent que des flacons multidoses pourraient être utilisés jusqu'à 72 heures après le premier prélèvement, bien qu'une conservation aussi longue ne soit pas idéale.

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