

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

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

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pandemrix suspension et émulsion pour émulsion injectable.  
Vaccin grippal (H1N1)v (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Virus de la grippe fragmenté, inactivé, contenant un antigène\* analogue à :

A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée utilisée NYMC X-179A 3,75 microgrammes\*\*

\* cultivé sur oeufs

\*\* hémagglutinine

L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

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

### Excipients à effet notoire

Le vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide laiteux homogène blanchâtre à jaunâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe due au virus A (H1N1)v 2009. Pandemrix ne doit être utilisé que si les vaccins grippaux trivalent/quadrivalent saisonnier recommandés annuellement ne sont pas disponibles et que la vaccination contre la souche A (H1N1)v est jugée nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pandemrix doit être utilisé selon les Recommandations Officielles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Les recommandations posologiques prennent en compte les données de sécurité et d'immunogénicité des études cliniques chez des sujets sains.

Voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 pour plus d'informations.

Il n'y a pas de données disponibles chez l'enfant de moins de 6 mois.

#### Adultes de 18 ans et plus

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

Les données d'immunogénicité trois semaines après une dose de Pandemrix (H1N1)v suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée un intervalle d'au moins 3 semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

Voir la rubrique 5.1 concernant la réponse immunitaire après une et deux doses de Pandemrix (H1N1)v, incluant les données de taux d'anticorps après 6 et 12 mois.

#### *Population pédiatrique*

##### Enfants et adolescents de 10 à 17 ans

La posologie peut être identique à celle recommandée chez l'adulte.

##### Enfants de 6 mois à 9 ans

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

Une augmentation additionnelle de la réponse immunitaire après l'administration d'une seconde dose de 0,25 ml trois semaines après la première dose a été observée.

L'administration d'une seconde dose doit prendre en compte les informations mentionnées aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

##### Enfants de moins de 6 mois

Aucune donnée n'est disponible.

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

#### Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Antécédent de réaction anaphylactique (ayant entraîné une menace du pronostic vital) à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'œuf, les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde, le sulfate de gentamicine et le désoxycholate de sodium).

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

L'administration du vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1, au

thiomersal et aux résidus à l'état de traces tels que œuf, protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine et désoxycholate de sodium, doit faire l'objet de précautions.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

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

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

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

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

Il n'y a pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité pour permettre l'interchangeabilité de Pandemrix avec d'autres vaccins (H1N1)v.

Les études épidémiologiques concernant Pandemrix dans plusieurs pays européens ont montré une augmentation du risque de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez les sujets vaccinés comparés à ceux non vaccinés. Chez les enfants/adolescents (jusqu'à 20 ans) ces études ont montré 1,4 à 8 cas supplémentaires pour 100 000 sujets vaccinés. Les données épidémiologiques disponibles chez les sujets de plus de 20 ans ont montré environ 1 cas supplémentaire pour 100 000 sujets vaccinés. Ces données suggèrent que l'augmentation du risque tend à diminuer avec l'âge au moment de la vaccination.

La relation entre Pandemrix et la narcolepsie est toujours en cours d'évaluation.

Pandemrix ne doit être utilisé que si les vaccins grippaux saisonniers trivalent/quadrivalent recommandés annuellement ne sont pas disponibles et que la vaccination contre le souche A (H1N1)v est jugée nécessaire (voir rubrique 4.8).

#### Population pédiatrique

Les données de sécurité et d'immunogénicité issues des études cliniques avec Pandemrix (H1N1)v administré à des enfants âgés de moins de 6 mois ne sont pas disponibles. La vaccination n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Chez des enfants âgés de 6 à 35 mois (N=51) ayant reçu deux doses de 0,25 ml (c'est-à-dire la demi-dose adulte) à 3 semaines d'intervalle, une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux après la seconde dose a été observée (voir rubrique 4.8). En particulier les fréquences de la fièvre (température axillaire  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) ont augmenté considérablement après la seconde dose. Aussi il est recommandé chez les jeunes enfants (par exemple jusqu'à 6 ans environ), après chaque dose de Pandemrix, de surveiller la température et de prendre des mesures pour diminuer la fièvre (comme l'administration d'un médicament antipyrrétique si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique).

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

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

Les données obtenues sur la co-administration de Pandemrix (H1N1)v avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) administré à des adultes sains âgés de 60 ans et plus n'ont pas suggéré d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Pandemrix (H1N1)v. La réponse immunitaire vis-à-vis de Fluarix a été satisfaisante.

La co-administration n'a pas été associée à des taux plus élevés des réactions locales ou systémiques par rapport à l'administration de Pandemrix seul.

Par conséquent les données indiquent que Pandemrix peut être co-administré avec des vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant (en pratiquant des injections dans des membres opposés).

Les données obtenues sur l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, comme ci-dessus) trois semaines avant une dose de Pandemrix (H1N1)v administré à des adultes sains âgés de plus de 60 ans ne suggèrent pas d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Pandemrix (H1N1)v. Par conséquent, les données indiquent que Pandemrix peut être administré trois semaines après l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

Dans une étude clinique menée avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, comme ci-dessus) administré 3 semaines après une seconde dose de Pandemrix (les deux doses de Pandemrix ayant été administrées à 21 jours d'intervalle), une réponse immunitaire plus faible vis-à-vis de Fluarix a été observée comparativement à celle des sujets qui n'avaient pas reçu Pandemrix précédemment. Il n'est pas possible de déterminer si les effets observés pourraient s'appliquer à l'administration du vaccin grippal saisonnier sans adjuvant après une dose unique de Pandemrix ou quand un intervalle de temps plus long est écoulé depuis l'administration de Pandemrix. Il est préférable que les vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant soient administrés avant ou en même temps que la première dose de Pandemrix.

Il n'existe pas de données sur la co-administration de Pandemrix avec d'autres vaccins.

Si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

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

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

Infirmeres par la méthode du Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Pandemrix a été administré à des femmes à tous les trimestres de grossesse. Les informations sur les issues de grossesse à partir d'un nombre estimé de plus de 200 000 femmes vaccinées durant leur grossesse sont actuellement limitées. Aucune augmentation du risque d'issues défavorables de la grossesse n'a été mise en évidence sur plus de 100 grossesses suivies dans une étude clinique prospective.

Les études sur l'animal avec Pandemrix n'indiquent pas de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

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

##### Allaitement

Pandemrix peut être administré chez les femmes qui allaitent.

## Fécondité

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

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

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4.8 «Effets Indésirables» peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Des études cliniques ont évalué l'incidence des événements indésirables chez plus de 1000 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu Pandemrix (H1N1).

Chez les adultes de 18 à 60 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : douleur au site d'injection (87,8%), fatigue (32,9%), céphalées (28,1%), arthralgies (17,9%), myalgies (30,0%), frissons (19,4%), gonflement au site d'injection (11,5%) et sudation (11,3%).

Chez les sujets de plus de 60 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : douleur au site d'injection (59,0%), myalgies (20,6%), fatigue (17,9%), céphalées (17,6%) et arthralgies (14,3%).

### Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sont listés par dose selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ )

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

Rare ( $\geq 1/10\,000$  et  $< 1/1\,000$ )

Très rare ( $< 1/10\,000$ )

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe d'organe	Fréquence	Effets indésirables
<b>Essais cliniques</b>		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Paresthésie, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Augmentation de la sudation
	Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies, myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Gonflement et douleur au site d'injection, fatigue, frissons
	Fréquent	Rougeur et prurit au site d'injection, fièvre
	Peu fréquent	Induration et chaleur au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, malaise

**Données issues de l'expérience après commercialisation de Pandemrix (H1N1)v**

Affections du système immunitaire		Anaphylaxie, réaction allergique
Affections du système nerveux		Convulsions fébriles
	Très rare <sup>1</sup>	Narcolepsie avec ou sans cataplexie (voir rubrique 4.4)
		Somnolence <sup>2</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Œdème angioneurotique, réactions cutanées généralisées, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection (telles que inflammation, nodule, ecchymose)

**Données issues de l'expérience après commercialisation des vaccins grippaux trivalents saisonniers**

Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Thrombocytopénie transitoire
Affections du système nerveux	Rare	Névralgie
	Très rare	Troubles neurologiques, tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	Très rare	Vascularite avec atteinte rénale transitoire

<sup>1</sup>Fréquence basée sur le risque attribuable estimé à partir d'études épidémiologiques dans plusieurs pays européens (voir rubrique 4.4)

<sup>2</sup>Rapporté chez des patients atteints de narcolepsie et comme un événement transitoire suite à la vaccination

Des études cliniques ont évalué la réactogénicité chez des adultes de plus de 18 ans ayant reçu deux doses de 0,5 ml de Pandemrix (H1N1)v ; des taux plus élevés de symptômes généraux sollicités (tels que fatigue, céphalées, arthralgies, myalgies, frissons, sueurs et fièvre) ont été observés après la seconde dose comparativement à la première dose.

Population pédiatrique

**Enfants de 10 à 17 ans**

Des études cliniques ont évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 10 à 17 ans ayant reçu, soit deux doses de 0,5 ml (dose adulte), soit deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte) de Pandemrix (H1N1)v, espacées de 21 jours ; les fréquences par dose des événements indésirables suivants sont présentées ci-dessous :

Evénements indésirables	10 à 17 ans			
	Demi-dose adulte		Dose adulte	
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=118	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=117	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=98	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=93
Douleur	73,7%	68,4%	92,9%	96,8%
Rougeur	22,9%	31,6%	21,4%	28,0%
Gonflement	30,5%	25,6%	41,8%	53,8%
Frissons	20,3%	16,2%	14,3%	26,9%
Sueurs	7,6%	6,8%	5,1%	7,5%
Fièvre (>38°C)	1,7%	5,1%	3,1%	9,7%
Fièvre (>39°C)	1,7%	1,7%	0,0%	1,1%
Arthralgies	9,3%	15,4%	26,5%	34,4%
Myalgies	22,0%	23,1%	34,7%	47,3%
Fatigue	28,0%	27,4%	40,8%	51,6%
Symptômes gastro-intestinaux	11,0%	12,0%	6,1%	6,5%
Céphalées	35,6%	35,0%	41,8%	53,8%

### Enfants de 3 à 9 ans

Des études cliniques ont évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu, soit deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte), soit deux doses de 0,5 ml (dose adulte) de Pandemrix (H1N1)v, espacées de 21 jours ; les fréquences par dose des événements indésirables suivants sont présentées ci-dessous :

Evénements indésirables	3 à 5 ans				6 à 9 ans			
	Demi-dose adulte		Dose adulte		Demi-dose adulte		Dose adulte	
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=60	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=56	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=53	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=52	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=65	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=63	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=57	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=57
Douleur	60,0%	55,4%	75,5%	84,6%	63,1%	65,1%	94,7%	96,5%
Rougeur	26,7%	41,1%	28,3%	34,6%	23,1%	33,3%	24,6%	33,3%
Gonflement	21,7%	28,6%	34,0%	30,8%	23,1%	25,4%	28,1%	45,6%
Frissons	13,3%	7,1%	3,8%	9,6%	10,8%	6,3%	7,0%	22,8%
Sueurs	10,0%	5,4%	1,9%	7,7%	6,2%	7,9%	1,8%	7,0%
Fièvre (>38°C)	10,0%	14,3%	5,7%	32,6%	4,6%	6,4%	1,8%	12,3%
Fièvre (>39°C)	1,7%	5,4%	0,0%	3,8%	0,0%	3,2%	0,0%	1,8%
Diarrhées	5,0%	5,4%	1,9%	5,8%	ND	ND	ND	ND
Somnolence	23,3%	17,9%	15,1%	28,8%	ND	ND	ND	ND
Irritabilité	20,0%	26,8%	18,9%	26,9%	ND	ND	ND	ND
Perte d'appétit	20,0%	17,9%	15,1%	32,7%	ND	ND	ND	ND
Arthralgie	ND	ND	ND	ND	15,4%	14,3%	14,0%	22,8%
Myalgie	ND	ND	ND	ND	16,9%	17,5%	22,8%	28,1%
Fatigue	ND	ND	ND	ND	27,7%	20,6%	35,1%	49,1%
Symptômes gastro-intestinaux	ND	ND	ND	ND	13,8%	7,9%	15,8%	14,0%
Céphalées	ND	ND	ND	ND	21,5%	20,6%	42,1%	45,6%

ND=non disponible

### Enfants de 6 à 35 mois

Une étude clinique ayant évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu, soit deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte), soit deux doses de 0,5 ml (dose adulte), espacées de 21 jours, de Pandemrix (H1N1)v a montré une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux, notamment des fréquences de la fièvre axillaire ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) après la seconde dose comparativement à la première dose. Les fréquences par dose des événements indésirables suivants sont présentées ci-dessous :

Evénements indésirables	Demi-dose adulte		Dose adulte	
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=104	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=104	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=53	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=52
Douleur	35,6%	41,3%	58,5%	51,9%
Rougeur	18,3%	32,7%	32,1%	44,2%
Gonflement	11,5%	28,8%	20,8%	32,7%
Fièvre axillaire ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	6,8%	41,4%	7,6%	46,1%
Fièvre axillaire ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ )	1,0%	2,9%	1,9%	17,3%
Somnolence	16,3%	33,7%	20,8%	42,3%
Irritabilité	26,9%	43,3%	22,6%	51,9%
Perte d'appétit	17,3%	39,4%	20,8%	50,0%

Ce vaccin contient du thiomersal (un composant organomercuriel) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02

#### Effets pharmacodynamiques

*Réponse immunitaire après administration de Pandemrix (H1N1)v*

#### Adultes de 18 à 60 ans

Deux études cliniques ont évalué l'immunogénicité de Pandemrix chez des sujets sains âgés de 18 à 60 ans. Tous les sujets ont reçu deux doses de 0,5 ml à 21 jours d'intervalle, sauf dans l'étude D-Pan H1N1-008 où la moitié des sujets a reçu une seule dose de 0,5 ml. Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	D-Pan H1N1-007			D-Pan H1N1-008				
	21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose	21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose	21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose	21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose	Total de sujets	Sujets séronég	Total de sujets	Sujets séronégatifs
	Total de sujets	Sujets séronég	Total de sujets	Sujets séronég	Total de sujets	Sujets séronégatif	Total de sujets	Sujets séronégatifs

	recrutés N=60 [IC 95%]	atifs avant la vaccinat ion N=37 [IC 95%]	recrutés N=59 [IC 95%]	atifs avant la vaccinat ion N=37 [IC 95%]	recrutés N=120 [IC 95%]	s avant la vaccination N=76 [IC 95%]	recrutés N=66 [IC 95%]	avant la vaccination N=42 [IC 95%]
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [94,0;100]	100% [90,5;100]	100% [93,9;100]	100% [90,5;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]	100% [94,6; 100]	100% [91,6;100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	98,3% [91,1;100]	100% [90,5;100]	98,3% [90,9;100]	100% [90,5;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]	98,5% [91,8; 100]	100% [91,6;100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	38,1	47,0	72,9	113,3	42,15 [33,43; 53,16]	50,73 [37,84;68,02]	69,7 [53,79; 90,32]	105,9 [81,81;137,0 8]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1:40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1:40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Six mois après la première dose, les taux de séroprotection ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	6 mois après 2 doses de 0,5 ml	6 mois après 2 doses de 0,5 ml	6 mois après 1 dose de 0,5 ml		6 mois après 1 dose de 0,5 ml	
	Total de sujets recrutés N=59 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=35 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=67 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=43 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=51 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=32 [IC 95%]
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [93,9;100]	100% [90,0;100]	97,0% [89,6;99,6]	95,3% [84,2;99,4]	86,3% [73,7;94,3]	78,1% [60,0;90,7]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

Douze mois après la première dose, les taux de séroprotection ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v					
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008			
	12 mois après 2 doses de 0,5 ml	12 mois après 2 doses de 0,5 ml	12 mois après 1 dose de 0,5 ml		12 mois après 1 dose de 0,5 ml	
	Total de sujets recrutés N=59 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=36 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=67 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=43 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=52 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=32 [IC 95%]
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	78,0% [65,3;87,7]	66,7% [49,8;80,9]	79,1% [67,4;88,1]	69,8% [53,9;82,8]	65,4% [50,9;78,0]	53,1% [34,7;70,9]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

Au cours de l'étude D-Pan-H1N1-008, les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	Après 2 doses de 0,5 ml			Après 1 dose de 0,5 ml		
	Jour 21 N=22	Jour 42 N=22	Mois 6 N=22	Jour 21 N=17	Jour 42 N=17	Mois 6 N=17
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	68,2% [45,1;86,1]	90,9% [70,8;98,9]	81,8% [59,7;94,8]	70,6% [44,0;89,7]	64,7% [38,3;85,8]	35,3% [14,2;61,7]

<sup>1</sup>Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup>Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination atteignent un titre en anticorps  $\geq 1 : 32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou atteignent un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

### Sujets âgés (>60 ans)

Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) de Pandemrix chez des sujets de plus de 60 ans ayant reçu une ou deux doses de 0,5 ml à 21 jours d'intervalle ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	61 à 70 ans				71 à 80 ans			
	21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose		21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose		21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose		21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose	
	Total de sujets recrutés N=75 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=43 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=40 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=23 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=40 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=23 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=24 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=15 [IC 95%]
Taux de séroprotection	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	97,5% [86,8;99,9]	95,7% [78,1;99,9]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	100% [85,8;100]	100% [78,2;100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	95,0% [83,1;99,4]	95,7% [78,1;99,9]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	91,7% [73,0;99,0]	100% [78,2;100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	37,45 [25,29;55,46]	62,06 [42,62;90,37]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	28,95 [17,02;49,23]	50,82 [32,97;78,35]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1 : 40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v			
	>80 ans			
	21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose		21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose	
	Total de sujets recrutés N=5	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=3	Total de sujets recrutés N=3	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=1

	[IC 95%]	[IC 95%]	[IC 95%]	[IC 95%]
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]	25,49 [0,99;654,60]	64,0

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  :

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1 : 40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 :

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Six mois après la première dose, les taux de séroprotection ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	61 à 70 ans				71 à 80 ans			
	6 mois après 2 doses de 0,5 ml		6 mois après 1 dose de 0,5 ml		6 mois après 2 doses de 0,5 ml		6 mois après 1 dose de 0,5 ml	
	Total de sujets recrutés N=41 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=23 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=33 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=19 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=24 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=15 [IC 95%]	Total de sujets recrutés N=15 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=7 [IC 95%]
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	92,7% [80,1; 98,5]	91,3% [72,0; 98,9]	51,5% [33,5; 69,2]	31,6% [12,6; 56,6]	83,3% [62,6; 95,3]	73,3% [44,9; 92,2]	66,7% [38,4; 88,2]	28,6% [3,7; 71,0]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	>80 ans							
	6 mois après 2 doses de 0,5 ml		6 mois après 1 dose de 0,5 ml		Total de sujets recrutés <sup>2</sup> N=2 [IC 95%]			
	Total de sujets recrutés N=3 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=1 [IC 95%]						
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]			50,0% [1,3;98,7]			

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  :

<sup>2</sup>Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

Douze mois après la première dose, les taux de séroprotection ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	61 à 70 ans				71 à 80 ans			
	12 mois après 2 doses de 0,5 ml		12 mois après 1 dose de 0,5 ml		12 mois après 2 doses de 0,5 ml		12 mois après 1 dose de 0,5 ml	
	Total de sujets recrutés	Sujets séronégatifs avant la	Total de sujets recrutés	Sujets séronégatifs avant la	Total de sujets recrutés	Sujets séronégatifs avant la	Total de sujets recrutés	Sujets séronégatifs avant la

	N=40 [IC 95%]	vaccination N=23 [IC 95%]	N=33 [IC 95%]	vaccination N=19 [IC 95%]	N=25 [IC 95%]	vaccination N=16 [IC 95%]	N=15 [IC 95%]	vaccination N=7 [IC 95%]
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	55,0% [38,5; 70,7]	34,8% [16,4; 57,3]	39,4% [22,9; 57,9]	21,1% [6,1;45,6]	48,0% [27,8; 68,7]	25,0% [7,3;52,4]	53,3% [26,6; 78,7]	14,3% [0,4;57,9]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v			
	>80 ans			
	12 mois après 2 doses de 0,5 ml		12 mois après 1 dose de 0,5 ml	
	Total de sujets recrutés N=3 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=1 [IC 95%]	Total de sujets recrutés <sup>2</sup> N=2 [IC 95%]	
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [29,2;100]	100% [2,5;100]	50,0% [1,3;98,7]	

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

Chez les sujets de plus de 60 ans, les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps neutralisants sérieux	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	Après 2 doses de 0,5 ml			Après 1 dose de 0,5 ml		
	Jour 21 N=22	Jour 42 N=22	Mois 6 N=22	Jour 21 N=18	Jour 42 N=18	Mois 6 N=18
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	68,2% [45,1;86,1]	86,4% [65,1;97,1]	63,6% [40,7;82,8]	33,3% [13,3;59,0]	27,8% [9,7;53,5]	38,9% [17,3;64,3]

<sup>1</sup>Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup>Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination atteignent un titre en anticorps  $\geq 1:32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou atteignent un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

### Population pédiatrique

#### **Enfants de 10 à 17 ans**

Deux études cliniques ont évalué l'administration d'une demi-dose (0,25 ml) et d'une pleine dose (0,5 ml) de Pandemrix chez des enfants sains âgés de 10 à 17 ans. Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première et la seconde dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	Demi-dose (D-Pan-H1N1-023)				Pleine dose (D-Pan-H1N1-010)			
	Total de sujets <sup>4</sup> [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]		Total de sujets <sup>4</sup> [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]	
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=54	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=54	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=37	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=57	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=54	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=57	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=57	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=57

				N=37	N=92	N=88	N=59	
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	98,1% [90,1; 100]	100% [93,4; 100]	97,3% [85,8; 99,9]	100% [90,5; 100]	100% [96,1; 100]	100% [95,9; 100]	100% [93,9; 100]	100% [93,7; 100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	96,3% [87,3; 99,5]	98,1% [90,1; 100]	97,3% [85,8; 99,9]	100% [90,5; 100]	96,7% [90,8; 99,3]	96,6% [90,4; 99,3]	100% [93,9; 100]	100% [93,7; 100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	48,29 [35,64; 65,42]	107,74 [76,64; 151,45]	67,7 [49,21; 93,05]	187,92 [150,67; 234,38]	72,2 [57,2; 91,2]	139,1 [105,7; 183,1]	99,4 [81,0; 122,1]	249,8 [212,9; 293,2]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1 : 40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

<sup>4</sup>Conformément au protocole

Le taux de séroprotection à J180 chez les enfants ayant reçu deux demi-doses (0,25 ml) a été de 100%.

Douze mois après la première dose, les taux de séroprotection chez les enfants ayant reçu deux demi-doses (0,25 ml) ont été de 90,2% et de 100% chez ceux ayant reçu deux pleines doses (0,5 ml).

Les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	Demi-dose			Pleine dose		
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=13	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=14	Au 6 <sup>ème</sup> mois N=13	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=30	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=29	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=28
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	69,2% [38,6;90,9]	100% [76,8;100]	92,3% [64,0;99,8]	86,7% [69,3;96,2]	100% [88,1;100]	89,3% [71,8;97,7]

<sup>1</sup>Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup>Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination atteignent un titre en anticorps  $\geq 1 : 32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou atteignent un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

### Enfants de 3 à 9 ans

Au cours de deux études cliniques chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte) ou deux doses de 0,5 ml (dose adulte) de Pandemrix, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première et la seconde dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v		
	3 à 5 ans		
	Demi-dose adulte (D-Pan-H1N1-023)		Dose adulte <sup>5</sup> (D-Pan-H1N1-010)
	Total de sujets <sup>4</sup> N=28 [IC 95%]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=26 [IC 95%]	Total de sujets N=51 [IC 95%]

	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	100% [87,7; 100]	100% [87,7; 100]	100% [86,8; 100]	100% [86,8;100]	100% [93,0;100]	100% [93,0;100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	33,62 [26,25; 43,05]	237,68 [175,28; 322,29]	36,55 [29,01; 46,06]	277,31 [223,81; 343,59]	49,1 [41,9;57,6]	384,9 [336,4;440,3]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1 : 40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

<sup>4</sup>Conformément au protocole

<sup>5</sup>Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	6 à 9 ans							
	Demi-dose adulte (D-Pan-H1N1-023)			Dose adulte (D-Pan-H1N1-010)				
	Total de sujets <sup>4</sup> N=30 [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination N=29 [IC 95%]		Total de sujets <sup>4</sup> N=55 [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination N=48 [IC 95%]	
	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose
	Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [88,4; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93.5; 100]	100% [92,6; 100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	100% [88,4; 100]	100% [88,4; 100]	100% [88,1; 100]	100% [88,1; 100]	100% [93,5; 100]	100% [93.5; 100]	100% [92,6; 100]	100% [92.6; 100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	36,33 [27,96; 47,22]	185,25 [142,09; 241,52]	37,7 [28,68; 48,71]	196,81 [154,32; 251,00]	59,0 [48,3; 72,0]	225,7 [182,7; 278,2]	61,7 [49,9; 76,3]	283,2 [246,0; 326,0]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1:40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

<sup>4</sup>Conformément au protocole

Le taux de séroprotection à J180 chez les enfants ayant reçu deux demi-doses (0,25 ml) a été de 100% dans les deux groupes d'âge. Douze mois après la première dose, le taux de séroprotection était de 85% dans les deux groupes d'âge. Chez les enfants ayant reçu deux doses adultes (0,5 ml), les taux de

séroprotection douze mois après la première dose étaient de 100 % chez les enfants âgés de 3 à 5 ans et de 98,0 % chez ceux âgés de 6 à 9 ans.

Les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	3-5 ans					
	Demi-dose adulte			Dose adulte		
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=16	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=15	Au 6 <sup>ème</sup> mois N=16	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=32	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=29	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=24
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	50,0% [24,7;75,3]	100% [78,2;100]	100% [79,4;100]	81,3% [63,6;92,8]	100% [88,1;100]	100% [85,8;100]

<sup>1</sup> Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup> Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination parviennent à un titre en anticorps  $\geq 1 : 32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou parviennent à un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	6 à 9 ans					
	Demi-dose adulte			Dose adulte		
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=14	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=15	Au 6 <sup>ème</sup> mois N=15	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=37	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=37	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=31
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	71,4% [41,9;91,6]	100% [78,2;100]	93,3% [68,1;99,8]	86,7% [69,3;96,2]	100% [88,1;100]	96,8% [83,3;99,1]

<sup>1</sup> Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup> Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination parviennent à un titre en anticorps  $\geq 1 : 32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou parviennent à un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

## Enfants de 6 à 35 mois

Au cours d'une étude clinique (D-Pan-H1N1-009) chez des enfants sains âgés de 6 à 35 mois (stratifiés par tranche d'âge de 6 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 24 à 35 mois), les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première et la seconde demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) ou la dose adulte (c'est-à-dire 0,5 ml) de Pandemrix ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	6 à 11 mois							
	Demi-dose adulte				Dose adulte			
	Total de sujets <sup>4</sup> [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]		Total de sujets <sup>4</sup> [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]	
	Après 1 <sup>ère</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ère</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ère</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ère</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose
	N=34	N = 32	N=30	N=28	N=15	N=15	N=14	N=14
Taux de	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

séroprotection <sup>1</sup>	[89,7; 100]	[89,1; 100]	[88,4; 100]	[87,7; 100]	[78,2; 100]	[78,2; 100]	[76,8; 100]	[76,8; 100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	97,1% [84,7; 99,9]	100% [89,1; 100]	100% [88,4; 100]	100% [87,7; 100]	100% [78,2; 100]	100% [78,2; 100]	100% [76,8; 100]	100% [76,8; 100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	48,12 [34,34; 67,42]	276,14 [164,23; 455,99]	64,0 [52,3; 78,3]	441,3 [365,7; 532,6]	46,29 [38,83; 59,80]	370,48 [217,97; 629,69]	49,9 [40,3; 61,9]	452,4 [322,4; 634,6]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1 : 40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination ;

<sup>4</sup>Conformément au protocole

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	12 à 23 mois							
	Demi-dose adulte				Dose adulte			
	Total de sujets <sup>4</sup> [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]		Total de sujets <sup>4</sup> [IC 95%]		Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]	
	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose
	N=34	N= 32	N=33	N=31	N=16	N=17	N=15	N=16
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	100% [89,7; 100]	100% [89,1; 100]	100% [89,4; 100]	100% [88,8; 100]	100% [79,4; 100]	100% [80,5; 100]	100% [78,2; 100]	100% [79,4; 100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	63,37 [48,13; 83,43]	386,45 [308,54; 484,02]	66,7 [51,4; 86,7]	404,8 [327,8; 500,0]	64,06 [38,55; 106,44]	472,16 [343,74; 648,57]	75,3 [50,3; 112,5]	523,2 [408,5; 670,1]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1 : 40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination ;

<sup>4</sup>Conformément au protocole

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v							
	24 à 35 mois							
	Demi-dose adulte <sup>4</sup>		Dose adulte					
	Total de sujets <sup>5</sup> [IC 95%]		Total de sujets <sup>5</sup> [IC 95%]			Sujets séronégatifs avant la vaccination [IC 95%]		
	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose	Après 1 <sup>ière</sup> dose	Après 2 <sup>nde</sup> dose

	dose		dose	dose	dose	dose
	N=33	N= 33	N=16	N=16	N=12	N=12
Taux de séroprotection <sup>1</sup>	100% [89,4; 100]	100% [89,4; 100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Taux de séroconversion <sup>2</sup>	100% [89,4; 100]	100% [89,4 ;100]	93,8 [69,8;99,8]	100% [79,4;100]	100% [73,5;100]	100% [73,5;100]
Facteur de séroconversion <sup>3</sup>	52,97 [42,08; 66,68]	389,64 [324,25; 468,21]	33,44 [18,59;60,16]	189,16 [83,80;427,01]	55,4 [39,8;77,2]	406,4 [296,2;557,4]

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1 : 40$  ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq 1 : 40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination ;

<sup>4</sup>Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

<sup>5</sup>Conformément au protocole

Douze mois après la première dose, le taux de séroprotection a été de 100% dans tous les groupes d'âge et quelque soit la dose.

Chez les enfants, la pertinence clinique du titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq 1:40$  est inconnue.

Les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	6-11 mois					
	Demi-dose			Dose adulte		
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=28	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=28	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=22	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=14	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=14	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=10
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	57,1% [37,2;75,5]	96,4% [81,7;99,9]	86,4% [65,1;97,1]	57,1% [28,9;82,3]	100% [76,8;100]	100% [69,2;100]

<sup>1</sup>Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup>Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination parviennent à un titre en anticorps  $\geq 1 : 32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou parviennent à un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	12 à 23 mois					
	Demi-dose adulte			Dose adulte		
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=14	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=16	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=13	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=7	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=8	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=7
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	57,1% [28,9;82,3]	100% [79,4;100]	92,3% [64,0;99,8]	71,4% [29,0;96,3]	100% [63,1;100]	100% [59,0;100]

<sup>1</sup>Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup> Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination parviennent à un titre en anticorps  $\geq 1 : 32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou parviennent à un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Netherlands/602/9 (H1N1)v <sup>1</sup>					
	24-35 mois					
	Demi-dose			Dose adulte		
	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=17	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=17	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=14	Après 1 <sup>ère</sup> dose N=8	Après 2 <sup>nde</sup> dose N=7	Au 12 <sup>ème</sup> mois N=5
Taux de réponse vaccinale <sup>2</sup>	58,8% [32,9;81,6]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	62,5% [24,5;91,5]	100% [59,0;100]	100% [47,8;100]

<sup>1</sup> Antigéniquement analogue à la souche A/California/7/2009 (H1N1)v

<sup>2</sup> Pourcentage de sujets vaccinés qui après vaccination parviennent à un titre en anticorps  $\geq 1 : 32$  (si séronégatifs avant la vaccination) ou parviennent à un titre en anticorps au moins multiplié par 4 (si séropositifs avant la vaccination).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pandemrix dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans la prévention de l'infection par le virus de la grippe (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

#### *Informations issues des données pré-cliniques :*

La capacité du vaccin à induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du vaccin a été évaluée en pré-clinique avec des inoculations d'épreuve (challenge) chez le furet.

Dans chaque expérience, quatre groupes de six furets ont été immunisés par voie intramusculaire avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant de l'hémagglutinine dérivée de la souche A/Vietnam/1194/04 (H5N1 - NIBRG-14). Des doses de 15 - 5 - 1,7 ou 0,6 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge homologue, et des doses de 15 - 7,5 - 3,8 ou 1,75 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge hétérologue. Les groupes contrôles ont inclus des furets immunisés avec l'adjuvant seul, le vaccin sans adjuvant (15 microgrammes de HA) ou une solution saline tamponnée de phosphate. Les furets ont été vaccinés à J0 et à J21 et exposés par voie intratrachéale à J49 à une dose létale de A/Vietnam/1194/04 (H5N1) ou de A/Indonesia/5/05 (H5N1) hétérologue. Parmi les animaux ayant reçu le vaccin avec adjuvant, respectivement 87% et 96% ont été protégés contre la dose létale homologue ou hétérologue.

L'excréption virale au niveau des voies respiratoires supérieures a été aussi diminuée chez les animaux vaccinés comparativement aux groupes contrôles, suggérant une diminution du risque de transmission virale. Dans les groupes contrôles (avec et sans adjuvant), tous les animaux sont morts ou ont été euthanasiés lorsqu'ils étaient moribonds, trois à quatre jours après le début de l'exposition à la dose létale.

Des données supplémentaires issues des études réalisées avec un vaccin dont la composition est similaire à celle de Pandemrix mais contenant un antigène dérivé des virus H5N1 sont disponibles. Consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du vaccin grippal pandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Les données pré-cliniques obtenues avec les vaccins prototypes contenant une souche vaccinale H5N1, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryofoetale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Flacon de suspension :*

Polysorbate 80  
Octoxinol 10  
Thiomersal  
Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique anhydre (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Chlorure de magnésium (MgCl<sub>2</sub>)  
Eau pour préparations injectables

*Flacon d'émulsion :*

Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique anhydre (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, 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

2 ans.

Après mélange, le vaccin doit être administré dans les 24 heures. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

*Une boîte contient :*

- une boîte de 50 flacons (verre de type I) de 2,5 ml de suspension munis d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle).
- deux boîtes de 25 flacons (verre de type I) de 2,5 ml d'émulsion munis d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle).

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à 10 doses de vaccin (5 ml).

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pandemrix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène.

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

### **Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :**

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenées à température ambiante (durant au moins 15 minutes) ; chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
2. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue de 5 ml la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille 23 G. Cependant, si cette taille d'aiguille n'est pas disponible, une aiguille de 21 G pourra être utilisée. Le flacon contenant l'adjuvant doit être retourné pour faciliter le retrait de la totalité du contenu.
3. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion liquide laiteuse homogène blanchâtre à jaunâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume du flacon de Pandemrix après mélange est d'au moins 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2).
5. Le flacon doit être agité avant chaque administration, inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml (dose totale) ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une seringue de 1 ml pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille de calibre pas plus grand que 23 G.
7. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (2°C - 8°C) soit à température ambiante sans dépasser 25°C. S'il est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante (durant au moins 15 minutes) avant chaque prélèvement.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/452/001

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

Date de première autorisation : 20 mai 2008

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

Ce médicament n'est plus autorisé

## ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

GlaxoSmithKline Biologicals  
Branche de SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG  
Zirkustraße 40, D-01069 Dresden  
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
B-1330 Rixensart  
Belgique

**B. CONDITIONS OU RESTRICTION DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **Libération officielle des lots :**

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

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

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

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Le Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur les mesures facilitant l'identification et la traçabilité du vaccin A/H1N1 administré à chaque sujet, afin de minimiser les erreurs médicamenteuses et d'aider les sujets vaccinés et les professionnels de santé à notifier les effets indésirables. Ceci peut inclure la mise à disposition par le Titulaire de vignettes autocollantes comprenant le nom de marque et le numéro de lot, fournies avec chaque boîte de vaccin.

Le Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur les mécanismes permettant aux sujets vaccinés et aux professionnels de santé d'avoir un accès permanent aux informations mises à jour relatives à Pandemrix.

Le Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur la mise à disposition d'une communication ciblée pour les professionnels de santé relative :

- Au mode de préparation du vaccin avant administration.
  - A la nature des événements indésirables à notifier en priorité, c'est-à-dire les décès et les réactions mettant en jeu le pronostic vital, les réactions sévères inattendues, les événements indésirables d'intérêts spécifiques (AESI).
  - Aux données minimales devant être transmises dans les rapports de sécurité de cas individuels, y compris le nom de marque, le fabricant de vaccin et le numéro de lot pour faciliter l'évaluation et l'identification du vaccin administré à chaque sujet.
  - A la procédure de notification des effets indésirables, si un système de notification spécifique a été mis en place.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Mener des études non-cliniques (y compris mécanistiques) en vue d'élucider le rôle du vaccin et de son adjuvant dans l'association Pandemrix et narcolepsie : - Identifier la signature des lymphocytes T des patients narcoleptiques par séquençage entier de l'ensemble des cellules T CD4 prélevées chez des patients narcoleptiques et chez des sujets sains non-vaccinés porteur du même DQ0602 et si la signature est identifiée, vérifier alors si elle est aussi présente dans les lymphocytes T CD4 des sujets sains vaccinés avec Pandemrix ou avec un vaccin H1N1v sans adjuvant. - Vérifier la spécificité des lymphocytes T CD4 grippaux vis-à-vis de l'hypocrétine des patients narcoleptiques par des analyses complémentaires et vérifier si des lymphocytes T CD4 croisés ont été trouvés parmi les lymphocytes T CD4 grippaux chez des sujets sains vaccinés avec Pandemrix ou avec un vaccin H1N1v sans adjuvant. - Caractérisation phénotypique de l'hypocrétine et des lymphocytes T spécifiques de la grippe après stimulation par les peptides hypocrétine ou de la grippe.	Aout 2015 Aout 2015 Aout 2015

Le Titulaire a soumis le 5 Août 2015 les données demandées ci-dessus. Le CHMP a rendu un avis positif le 28 Avril 2016. Sur la base de l'évaluation des données soumises, le CHMP considère que les mesures post-autorisation ci-dessus ont été remplies. Voir les détails de l'évaluation du CHMP dans le rapport d'évaluation EMEA/H/C/000832/II/0079 publié sur le site EMA.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
CONDITIONNEMENT CONTENANT 1 BOÎTE DE 50 FLACONS DE SUSPENSION ET 2  
BOÎTES DE 25 FLACONS D'EMULSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène analogue à :

A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée utilisée NYMC X-179A 3,75 microgrammes\*

L'adjuvant AS03 est composé de squalène, de DL- $\alpha$ -tocophérol et de polysorbate 80

\* hémagglutininé

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Polysorbate 80  
Octoxinol 10  
Thiomersal  
Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique anhydre (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Chlorure de magnésium (MgCl<sub>2</sub>)  
Eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension et émulsion pour émulsion injectable

50 flacons : suspension (antigène)

50 flacons : émulsion (adjuvant)

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à **10 doses** de 0,5 ml de vaccin.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire

Agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE ET DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

La suspension et l'émulsion doivent être mélangées avant administration.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Eliminer conformément à la réglementation en vigueur.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/452/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

## **16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTES DE 50 FLACONS DE SUSPENSION (ANTIGENE)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Suspension pour émulsion injectable pour Pandemrix  
Vaccin grippal (H1N1)v (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

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

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène\* analogue à

3,75 microgrammes d'hémagglutinine / dose

\* Antigène : A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée utilisée NYMC X-179A

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Polysorbate 80

Octoxinol 10

Thiomersal

Chlorure de sodium

Phosphate disodique anhydre

Phosphate monopotassique

Chlorure de potassium

Chlorure de magnésium

Eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Antigène en suspension injectable

50 flacons : suspension

2,5 ml/flacon.

Après mélange avec l'émulsion d'adjuvant : **10 doses** de 0,5 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire

Agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE ET DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Suspension devant être exclusivement mélangée avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant administration.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler.

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/452/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR  
BOÎTE DE 25 FLACONS D'EMULSION (ADJUVANT)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Emulsion pour émulsion injectable pour Pandemrix

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

Contient : Adjuvant AS03 composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Chlorure de sodium

Phosphate disodique anhydre

Phosphate monopotassique

Chlorure de potassium

Eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Adjuvant sous forme d'émulsion pour émulsion injectable

25 flacons : émulsion

2,5 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire

Agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Emulsion devant être exclusivement mélangée avec l'antigène en suspension avant administration.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/452/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

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

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

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

**FLACON DE SUSPENSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Antigène en suspension pour Pandemrix  
Vaccin grippal  
A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée utilisée NYMC X-179A  
I.M

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Mélanger avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après mélange : utiliser dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Date et heure du mélange :

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

2,5 ml

Après mélange avec l'adjuvant sous forme d'émulsion : 10 doses de 0,5 ml

**6. AUTRES**

A conserver entre +2°C et +8°C, ne pas congeler, à protéger de la lumière.

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

**FLACON D'EMULSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Adjuvant sous forme d'émulsion pour Pandemrix  
I.M.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Mélanger avec l'antigène avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

2,5 ml

**6. AUTRES**

A conserver entre +2°C et +8°C, ne pas congeler, à protéger de la lumière.

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Pandemrix suspension et émulsion pour émulsion injectable** Vaccin grippal (H1N1)v (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

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

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- 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. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice :**

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

#### **1. Qu'est-ce que Pandemrix et dans quel cas est-il utilisé**

**Qu'est-ce que Pandemrix et dans quel cas est-il utilisé**

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

Votre médecin vous recommandera un vaccin différent (vaccin grippal trivalent/quadrivalent annuel) au lieu de Pandemrix. Mais si les vaccins trivalent/quadrivalent ne sont pas disponibles, Pandemrix peut être une option si vous avez besoin d'une protection contre la souche A (H1N1)v de la grippe (voir la section « Faites attention avec Pandemrix »).

**Comment Pandemrix fonctionne**

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

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Pandemrix**

**Pandemrix ne doit pas être administré :**

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin mentionnés dans la rubrique 6 ou à toute autre substance pouvant être présente à l'état de traces telle que : œuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine (antibiotique) ou désoxycholate de sodium. Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.

- Si vous avez une infection sévère avec une température élevée (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec Pandemrix.

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

### **Avertissements et précautions :**

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

- Si vous avez présenté une réaction allergique, autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital, à l'un des composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6), au thiomersal, à l'oeuf, aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, au sulfate de gentamicine (antibiotique) ou au désoxycholate de sodium.
- Si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Pandemrix, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Pandemrix.
- Si vous avez des problèmes de saignements ou si vous avez facilement des bleus.

Dans tous les cas, PARLEZ-EN A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE INFIRMIER(E), car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

Une somnolence excessive pendant la journée, souvent à de mauvais moments (pathologie chronique appelée narcolepsie), a été très rarement rapportée dans plusieurs pays européens après vaccination avec Pandemrix. La narcolepsie peut s'accompagner ou non d'une soudaine faiblesse musculaire, qui peut-provoquer des chutes (affection appelée cataplexie).

### **Enfants et adolescents**

Si votre enfant reçoit ce vaccin, vous devez savoir que les effets indésirables peuvent être plus intenses après la seconde dose, notamment la température de plus de 38°C. Aussi est-il recommandé, après chaque dose, de surveiller la température et de prendre des mesures pour abaisser la température (comme donner du paracétamol ou d'autres médicaments abaissant la fièvre).

Un évanouissement peut survenir (surtout chez les adolescents) après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

### **Autres médicaments et Pandemrix**

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère, si vous prenez, avez pris ou pourriez prendre tout autre médicament ou si vous avez récemment reçu tout autre vaccin.

Pandemrix peut-être administré en même temps qu'un vaccin grippal saisonnier qui ne contient pas d'adjuvant.

Les personnes ayant reçu un vaccin grippal saisonnier ne contenant pas d'adjuvant peuvent recevoir Pandemrix après un intervalle d'au moins trois semaines.

Il n'existe pas de données sur l'administration de Pandemrix en même temps que d'autres vaccins. Cependant, si cela ne peut être évité, l'autre vaccin devra être administré dans un autre membre. Dans ce cas-là, 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 de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce vaccin.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

#### **Pandemrix contient du thiomersal**

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

#### **Pandemrix contient du sodium et du potassium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium et moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire quasiment sans sodium et sans potassium.

### **3. Comment est administré Pandemrix**

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

#### Adultes, y compris les sujets âgés

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

Les données cliniques suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée il doit y avoir un intervalle d'au moins 3 semaines entre la première et la deuxième dose.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

##### Enfant dès l'âge de 10 ans

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

Les données cliniques suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée, un intervalle d'au moins 3 semaines entre la première et la deuxième dose devra être respecté.

##### Enfants âgés de 6 mois à 9 ans

Une dose (0,25 ml) de vaccin sera administrée.

Si une deuxième dose de 0,25 ml est administrée il doit y avoir un intervalle d'au moins 3 semaines entre la première et la deuxième dose.

##### Enfants âgés de moins de 6 mois

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

Le vaccin sera injecté dans le muscle (habituellement dans le haut du bras).

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

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

#### **Réactions allergiques :**

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

#### **Autres événements indésirables :**

Les effets indésirables listés ci-dessous sont survenus avec Pandemrix au cours des essais cliniques chez des adultes (y compris des sujets âgés).

**Très fréquent** (qui peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- Maux de tête
- Fatigue
- Douleur et gonflement au site d'injection
- Frissons
- Augmentation des sueurs
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires

**Fréquent** (qui peut affecter moins d'1 personne sur 10 mais plus d'1 personne sur 100)

- Rougeur et démangeaisons au site d'injection
- Fièvre
- Nausées, diarrhée, vomissements, maux d'estomac

**Peu fréquent** (qui peut affecter moins d'1 personne sur 100 mais plus d'1 personne sur 1000)

- Nodule et chaleur au site d'injection
- Gonflement des ganglions du cou, de l'aisselle ou de l'aine
- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Insomnie
- Sensations vertigineuses
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Malaise
- Symptômes pseudo grippaux

Ces événements indésirables disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jours. Si ceux-ci persistent, CONSULTEZ VOTRE MEDECIN.

#### **Autres événements indésirables chez l'enfant et l'adolescent :**

##### Enfants âgés de 10 à 17 ans

Dans les études cliniques chez les enfants âgés de 10 à 17 ans, les événements indésirables cités ci-dessus ont été observés avec des fréquences similaires, sauf pour la rougeur au site d'injection qui était très fréquente et les sueurs qui étaient fréquentes.

##### Enfants âgés de 3 à 9 ans

Chez les enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu deux doses de 0,25 ml de Pandemrix (H1N1)v, les événements indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes, sauf la rougeur au site d'injection et les symptômes gastro-intestinaux qui étaient très fréquents et les frissons et sueurs qui étaient fréquents. De plus, la fièvre était très fréquente chez les enfants âgés de 3 à 5 ans. Certains événements indésirables (incluant une rougeur localisée et une fièvre) sont survenus plus fréquemment après la seconde dose comparativement à la première dose.

##### Enfants âgés de 6 à 35 mois

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux doses de 0,25 ml de Pandemrix (H1N1)v, une augmentation des cas de douleur, rougeur et gonflement au site d'injection ainsi que de fièvre

(>38°C), somnolence, irritabilité et perte d'appétit a été observée après la seconde dose comparativement à la première dose. Tous ces événements indésirables ont été rapportés très fréquemment après chaque dose.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus après la commercialisation de Pandemrix (H1N1)v :

- Réactions allergiques conduisant à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à un choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitements d'urgence pour de tels cas
- Réactions cutanées généralisées y compris gonflement du visage de la bouche, de langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer et urticaire
- Convulsions liées à la fièvre
- Maladie chronique se caractérisant par des accès de sommeil dans la journée (narcolepsie) avec ou sans faiblesse soudaine (cataplexie), pouvant entraîner des chutes, sans perte de connaissance
- Somnolence transitoire suivant la vaccination
- Réaction au site d'injection comme douleur, rougeur, bleu, gonflement et chaleur (inflammation), nodule (masse)

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

**Rare** (qui peut affecter moins de 1 personne sur 1 000 mais plus de 1 personne sur 10 000)

- Douleurs sévères pulsatiles ou lancinantes sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs
- Taux anormalement bas de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des bleus

**Très rare** (qui peut affecter moins de 1 personne sur 10 000)

- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, douleurs articulaires et problèmes au niveau du rein)
- Troubles neurologiques tels que encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), névrite (inflammation des nerfs) et un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien 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 Pandemrix**

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

### **Avant mélange du vaccin :**

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

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

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

Ne pas congeler.

### **Après mélange du vaccin :**

Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Pandemrix

- **Substance active** :  
Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène\* analogue à :  
A/California/07/2009 (H1N1)souche dérivée utilisée NYMC X-179A  
3,75 microgrammes\*\* par dose de 0,5 ml  
  
\* cultivé sur oeufs  
\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine
- **Adjuvant** :  
Le vaccin contient un « adjuvant » (AS03) pour induire une meilleure réponse immunitaire. Cet adjuvant contient du squalène (10,69 milligrammes), du DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et du polysorbate 80 (4,86 milligrammes).
- **Autres composants** :  
Les autres composants sont : polysorbate 80, octoxinol 10, thiomersal, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables.

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

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide laiteux homogène blanchâtre à jaunâtre.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés. Le vaccin mélangé est une émulsion liquide laiteuse homogène blanchâtre à jaunâtre.

Une boîte de Pandemrix contient :

- Une boîte de 50 flacons de 2,5 ml de suspension (antigène)
- Deux boîtes de 25 flacons de 2,5 ml d'émulsion (adjuvant)

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut, 89  
B-1330 Rixensart  
Belgique

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

#### België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel. +370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

### **България**

ГлаксоСмитКлейн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

### **España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

### **France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

### **Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

### **Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

### **Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

### **Italia**

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

### **Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

### **Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

### **România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

### **Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

### **Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

### **Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 04 59 21 81 11

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Kύπρος**  
GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**  
GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**  
GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**  
GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Pandemrix se présente en deux flacons :  
Suspension : flacon multidose contenant l'antigène,  
Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

**Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :**

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenées à température ambiante durant au moins 15 minutes ; chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de détecter la présence de toute particule étrangère inhabituelle et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre des cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
2. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue de 5 ml la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille 23 G. Cependant, si cette taille d'aiguille n'est pas disponible, une aiguille de 21 G pourra être utilisée. Le flacon contenant l'adjuvant doit être retourné pour faciliter le retrait de la totalité du contenu.
3. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion liquide laiteuse homogène blanchâtre à jaunâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume du flacon de Pandemrix après mélange est d'au moins 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 3 «Comment est administré Pandemrix»).
5. Le flacon doit être agité avant chaque administration, inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml (dose totale) ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une seringue de 1 ml pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille de calibre pas plus grand que 23 G.

7. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (2°C - 8°C) soit à température ambiante sans dépasser 25°C. S'il est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante durant au moins 15 minutes avant chaque prélèvement.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intra-vasculaire.

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

Ce médicament n'est plus autorisé