

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prepandrix suspension et émulsion pour émulsion injectable
Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (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/Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2): 3,75 microgrammes **

* cultivé sur oeufs

** hémagglutinine

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

Les flacons de suspension et d'émulsion une fois mélangés se présentent sous forme d'un flacon multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipient à effet notoire :

Le vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal (voir rubrique 4.4).

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

Immunisation active contre le sous-type H5N1 du virus de la grippe A.

Cette indication est basée sur des données d'immunogénicité chez des sujets en bonne santé âgés de 18 ans et plus après administration de deux doses de vaccin préparé à partir des souches du sous type H5N1 (voir rubrique 5.1).

Prepandrix doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes à partir de 18 ans :

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

Une seconde dose de 0,5 ml doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines et jusqu'à douze mois après la première dose, pour une efficacité maximale.

Population spéciale :

Sur la base de données très limitées, les adultes de plus de 80 ans peuvent avoir besoin d'une double dose de Prepandrix pour parvenir à une réponse immunitaire ; celle-ci est administrée à une date déterminée et doit être renouvelée après un intervalle d'au moins trois semaines (voir rubrique 5.1).

Le schéma complet de vaccination avec Prepandrix comporte deux doses. Cependant, en cas de pandémie grippale officiellement déclarée, les personnes ayant été préalablement vaccinées avec une ou deux doses de Prepandrix contenant un antigène HA (hémagglutinine) dérivant d'un clade différent du même sous-type grippal que la souche de la grippe pandémique, pourront recevoir une seule dose de Adjupanrix au lieu des deux doses nécessaires aux personnes non vaccinées au préalable.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Prepandrix chez les enfants de moins de 3 ans et chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles.

Chez les enfants âgés de 3 à 9 ans, il existe des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité concernant l'administration soit du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), soit d'une demi-dose du vaccin (c'est-à-dire : 1,875 microgrammes d'hémagglutinine et la moitié de la quantité d'adjuvant AS03) à J0 et J21. Voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

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).

Si une double dose est administrée, les injections doivent se faire dans les membres opposés.

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). Voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.1.

La vaccination devra être reportée en cas de maladie fébrile aiguë sévère ou d'infection aiguë.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

Prepandrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Prepandrix par voie sous-cutanée. Aussi, les professionnels de santé doivent

évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration de ce vaccin chez des personnes présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques de saignements.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de vaccins avec adjuvant AS03, avant ou après l'administration d'autres types de vaccins grippaux destinés à un usage prépandémique ou pandémique.

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

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

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, 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.

Les études épidémiologiques concernant un autre vaccin avec adjuvant AS03 (Pandemrix H1N1, fabriqué dans le même établissement que Prepandrix), 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) les 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.

Il n'existe pas, actuellement, de preuve indiquant que Prepandrix puisse être associé à un risque de narcolepsie.

Population pédiatrique

Les données cliniques chez les enfants de moins de 6 ans ayant reçu deux doses d'un vaccin contre la grippe (H5N1) pandémique potentielle ou zoonotique indiquent une augmentation de la fréquence de la fièvre (axillaire $\geq 38^{\circ}\text{C}$) après l'administration de la seconde dose. Par conséquent, la surveillance de la température et des mesures pour abaisser la fièvre (comme un traitement par antipyrétique si cela semble cliniquement nécessaire) sont recommandées après la vaccination chez les jeunes enfants (par exemple jusqu'à environ 6 ans).

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

Il n'existe pas de données sur la co-administration de Prepandrix 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 immunosuppresseur.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Prepandrix durant la grossesse.

Un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v 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 Prepandrix contenant la souche A/Vietnam/1194/2004 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.

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

Allaitement

Prepandrix peut être administré chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

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 effets indésirables chez approximativement 5 000 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu du Prepandrix contenant au moins 3,75 microgrammes d'hémagglutinine de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Chez les adultes de 18 à 60 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : douleur au site d'injection (76,6%), douleurs musculaires (46,8%), fatigue (43,6%), céphalées (25,3%) et douleurs articulaires (13,5%).

Chez les sujets de plus de 60 ans, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après la vaccination était une douleur au site d'injection (32,6%).

Lors d'essais cliniques chez des sujets (N=201) ayant reçu du Prepandrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de la souche A/Indonesia/05/2005 (H5N1) avec adjuvant AS03, les fréquences et les types d'effets indésirables ont été similaires à ceux rapportés ci-dessous.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Les fréquences sont listées comme :

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.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : lymphadénopathie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : symptômes gastrointestinaux (tels que diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : ecchymose au site d'injection, 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 : induration, gonflement, douleur et rougeur au site d'injection, fièvre, fatigue

Fréquent : frissons, syndrome pseudo-grippal, réactions au site d'injection (tels que chaleur, prurit)

Peu fréquent : malaise

Aucune donnée sur la surveillance après commercialisation n'est disponible après administration de Prepandrix.

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de vaccins avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/California/7/2009 (H1N1) :

Affection du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques

Affections du système nerveux

Convulsions fébriles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Oedème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

De plus, au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins grippaux trivalents saisonniers, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Rare :

Névralgie, thrombocytopénie transitoire.

Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

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

Population pédiatrique

Une étude clinique (D-H5N1-009) a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu, soit deux doses de 0,5 ml (dose adulte), soit deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte) (espacées de 21 jours) d'un vaccin contre la grippe pandémique potentielle (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 fabriqué à Dresde en Allemagne).

Après chaque dose, une différence de fréquence des effets indésirables locaux et généraux sollicités entre les doses adultes et les demi-doses adultes a été observée. L'administration d'une seconde demi-dose adulte ou d'une seconde dose adulte n'a pas augmenté la réactogénicité, à l'exception de la fréquence des symptômes généraux qui était plus élevée après la seconde dose, en particulier la fréquence de la fièvre chez les enfants de moins de 6 ans. Les fréquences par dose des effets indésirables sont listées ci-dessous:

Effets indésirables	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Demi-dose adulte	Dose adulte	Demi-dose adulte	Dose adulte
Induration	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Douleur	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Rougeur	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Gonflement	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Fièvre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Fièvre (>39°C)				
- Fréquence par dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Fréquence par sujet	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Somnolence	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilité	7,9%	18,6%	ND	ND
Perte d'appétit	6,9%	16,5%	ND	ND
Frissons	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%

ND=Non Disponible

Dans d'autres études cliniques chez des enfants âgés de 6 mois à 17 ans recevant Prepandrix, des augmentations de la fréquence de certains effets indésirables (incluant douleur au site d'injection, rougeur et fièvre) ont été observées après la seconde dose chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Ce vaccin contient du thiomersal (un composant organomercurel) 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 contre la souche A/Indonesia/05/2005 (H5N1) :

Dans une étude clinique (Q-Pan-H5N1-001) évaluant deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005, administrées aux jours J0 et J21, à 140 sujets âgés de 18 à 60 ans, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/05/2005		
	J 21 N=140	J 42 N=140	J 180 N=138
Taux de séroprotection ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Taux de séroconversion ²	45,7%	96,4%	48,6%
Facteur de séroconversion ³	4,7	95,3	5,2

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

²Taux 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;

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

Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4, ont été observés chez 79,2% des sujets 21 jours après la première dose, chez 95,8% des sujets 21 jours après la deuxième dose et chez 87,5% des sujets 6 mois après la deuxième dose.

Dans une seconde étude, 49 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu deux doses à J0 et J21 de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005. A J42, le taux de séroconversion en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) était de 98%, tous les sujets étaient séroprotégés et le facteur de séroconversion était de 88,6. De plus, tous les sujets avaient des titres en anticorps neutralisants d'au moins 1:80.

Administration du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique (D-Pan-H5N1-009) chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu à J0 et J21 soit deux doses de 0,5 ml (dose adulte), soit deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), les réponses en anticorps (anti-hémagglutinine HA) à J42 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004			
	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Demi-dose N=49	Dose adulte N=44	Demi-dose N=43	Dose adulte N=43
Taux de séroprotection ¹	95,9%	100%	100%	100%
Taux de séroconversion ²	95,9%	100%	100%	100%
Facteur de séroconversion ³	78,5	191,3	108,1	176,7

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

² 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;

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

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

La persistance de la réponse immunitaire a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-009. Les taux de séroprotection, 6, 12 et 24 mois après la vaccination, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004					
	3 à 5 ans					
	6 mois après vaccination		12 mois après vaccination		24 mois après vaccination	
	Demi-dose N=50	Dose adulte N=29	Demi-dose N=47	Dose adulte N=27	Demi-dose N=27	Dose adulte N=26
Taux de séroprotection ¹	56,0%	82,8%	38,3%	48,1%	38,3%	73,1%

¹Taux 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/Vietnam/1194/2004					
	6 à 9 ans					
	6 mois après vaccination		12 mois après vaccination		24 mois après vaccination	
	Demi-dose N=44	Dose adulte N=41	Demi-dose N=37	Dose adulte N=35	Demi-dose N=37	Dose adulte N=34
Taux de séroprotection ¹	63,6%	78,0%	24,3%	62,9%	24,3%	67,6%

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

Au jour J42 et 6, 12 et 24 mois après, les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004					
	3 à 5 ans					
	21 jours après la 2 nd e dose		6 mois après vaccination	12 mois après vaccination	24 mois après vaccination	
	Demi-dose N=47	Dose adulte N=42	Demi-dose N=49	Demi-dose N=47	Demi-dose N=47	
MGT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5	
Taux de séroconversion ²	95,6%	97,4%	87,2%	82,2%	80,0%	
$\geq 1:80^3$	100%	100%	100%	93,6%	95,7%	

¹ Moyenne Géométrique des Titres

² Titre en anticorps neutralisants sériques multiplié par 4

³ Pourcentage de sujets ayant atteint un titre sérique en anticorps neutralisants d'au moins 1:80

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004				
	6 à 9 ans				
	21 jours après la 2 nd e dose		6 mois après vaccination	12 mois après vaccination	24 mois après vaccination
	Demi-dose N=42	Dose adulte N=42	Demi-dose N=40	Demi-dose N=36	Demi-dose N=38
MGT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Taux de séroconversion ²	100%	100%	95,0%	67,6%	63,9%
≥1:80 ³	100%	100%	100%	86,1%	97,4%

¹ Moyenne Géométrique des Titres

² Titre en anticorps neutralisants sériques multiplié par 4

³ Pourcentage de sujets ayant atteint un titre sérique en anticorps neutralisants d'au moins 1:80

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études de Prepandrix dans une ou plusieurs sous-populations pédiatriques dans l'infection grippale provoquée par une souche grippale contenue dans le vaccin ou proche d'une souche contenue dans le vaccin. (Voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation en pédiatrie).

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005 (H5N1) :

Après administration à 140 sujets âgés de 18 à 60 ans, de deux doses (à J0 et J21), de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) contre la souche A/Vietnam/1194/2004 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004	
	Jour 21 N=140	Jour 42 N=140
Taux de séroprotection ¹	15%	59,3%
Taux de séroconversion ²	12,1%	56,4%
Facteur de séroconversion ³	1,7	6,1

¹ Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ≥ 1:40;

² Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination ≥ 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

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

Au jour J180, le taux de séroprotection était de 13%.

Des titres en anticorps neutralisants contre A/Vietnam multipliés par 4, ont été observés chez 49% des sujets 21 jours après la première dose, chez 67,3% des sujets 21 jours après la deuxième dose et chez 44,9% des sujets 6 mois après la deuxième dose.

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) :

Chez des sujets âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu soit deux doses adultes, soit deux demi-doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), les réponses en anticorps anti-hémagglutinine contre A/Indonesia/5/2005 au jour 42 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005			
	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Demi-dose N=49	Dose adulte N=44	Demi-dose N=43	Dose adulte N=43
Taux de séroprotection ¹	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Taux de séroconversion ²	71,4%	95,5%	74,4%	79,1%
Facteur de séroconversion ³	10,7	33,6	12,2	18,5

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

²Taux 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 ;

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

La persistance de la réponse immunitaire a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-009. Les taux de séroprotection, 6, 12 et 24 mois après la vaccination, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005					
	3 à 5 ans					
	6 ^{ème} mois		12 ^{ème} mois		24 ^{ème} mois	
	Demi-dose N=49	Dose adulte N=27	Demi-dose N=47	Dose adulte N=27	Demi-dose N=47	Dose adulte N=26
Taux de séroprotection ¹	6,1%	70,4%	36,2%	44,4%	10,6%	53,8%

¹Taux 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/Indonesia/5/2005					
	6 à 9 ans					
	6 ^{ème} mois		12 ^{ème} mois		24 ^{ème} mois	
	Demi-dose N=42	Dose adulte N=34	Demi-dose N=36	Dose adulte N=35	Demi-dose N=37	Dose adulte N=34
Taux de séroprotection ¹	4,8%	64,7%	19,4%	42,9%	10,8%	29,4%

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

De plus, dans le groupe des enfants ayant reçu une demi-dose de vaccin, le pourcentage de sujets ayant un taux en anticorps neutralisants $>$ 1:80 est resté élevé jusqu'à 24 mois après la première dose. Les réponses en anticorps neutralisants ont été les suivantes :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005
----------------------------------	---

	3 à 5 ans				6 à 9 ans			
	Jour 42 N=46	6 ^{ème} mois N=48	12 ^{ème} mois N=47	24 ^{ème} mois N=47	Jour 42 N=42	6 ^{ème} mois N=40	12 ^{ème} mois N=35	24 ^{ème} mois N=38
MGT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,1	128,1	146,0
Taux de séropositivité ²	95,6%	93,0%	97,9%	97,9%	97,2%	97,3%	94,4%	97,4%
≥1:80 ³	75,6%	72,1%	85,1%	80,9%	88,9%	70,3%	86,1%	81,6%

¹ Moyenne Géométrique des Titres

² Pourcentage de sujets ayant un titre ≥ 1:28

³ Pourcentage de sujets ayant atteint un titre sérique en anticorps neutralisants d'au moins 1:80

Autres schémas vaccinaux

Une augmentation de l'intervalle entre deux doses a été évaluée dans l'étude D-H5N1-012 incluant des sujets de 18 à 60 ans recevant deux doses de Prepandrix contenant A/Vietnam/1194/2004 à 6 ou 12 mois d'intervalle. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale contre A/Vietnam/1194/2004 étaient respectivement de 89,6% et 95,7 % chez les sujets ayant reçu les deux doses à 6 mois d'intervalle. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale étaient respectivement de 92,0% et 100% chez les sujets ayant reçu les deux doses à 12 mois d'intervalle.

Dans cette étude, des réponses immunitaires croisées contre A/Indonesia/5/2005 ont également été observées. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale étaient respectivement de 83,3% et 100% chez les sujets ayant reçu les deux doses à 6 mois d'intervalle. Vingt et un jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection et le taux de réponse vaccinale étaient respectivement de 84,0% et 100% chez les sujets ayant reçu les deux doses à 12 mois d'intervalle.

Administration d'une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/05/2005 après une ou deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004.

Dans une étude clinique (D-Pan-H5N1-012), des sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée, soit de A/Vietnam/1194/2004, soit de A/Indonesia/5/2005, six mois après avoir reçu une primovaccination avec une dose (à J0) ou deux doses (à J0 et J21) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Contre la souche A/Vietnam 21 jours après rappel par A/Vietnam N=46		Contre la souche A/Indonesia 21 jours après rappel avec A/Indonesia N=49	
	Après primovaccination avec une dose	Après primovaccination avec deux doses	Après primovaccination avec une dose	Après primovaccination avec deux doses
Taux de séroprotection ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Taux de séroconversion après rappel ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Facteur de séroconversion après rappel ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ≥ 1:40,

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

³ Facteur de séroconversion après rappel : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) après rappel et avant rappel.

Quel que soit le nombre de doses (1 ou 2) en primovaccination administrées 6 mois plus tôt, le taux de séroprotection contre A/Indonesie était $>80\%$ après une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Le taux de séroprotection contre A/Vietnam était $>90\%$ après une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/05/2005. Tous les sujets ont atteint un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1:80 contre chacune des deux souches quel que soit le type d'hémagglutinine présente dans le vaccin et quel que soit le nombre de doses antérieur.

Dans une autre étude clinique (D-Pan-H5N1-015), 39 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de Indonesie/5/2005 quatorze mois après administration de deux doses (à J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Le taux de séroprotection contre la souche A/Indonesie était de 92% , 21 jours après la dose de rappel et de 69,2% à J180.

Dans une autre étude clinique (D-Pan- H5N1-038), 387 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/5/2005 trente six mois après administration de deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004. Vingt et un jours après la dose de rappel, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion contre la souche A/Indonesie étaient de 100%, 99,7% et 123,8 respectivement.

Autre information :

Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine et neutralisants contre la souche A/Indonesie/05/2005 induites par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de la même souche ont été comparables aux réponses immunitaires contre la souche A/Vietnam/1194/2004 induite par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de cette même souche. Par conséquent, les données générées avec le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 sont considérées comme pertinentes pour l'utilisation du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/05/2005.

Dans les études cliniques chez les sujets de 18 à 60 ans évaluant l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) les réponses en anticorps (anti-hémagglutinine HA) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre A/Vietnam/1194/2004				
	Schéma vaccinal J0 et J21 (D-Pan-H5N1-002)		Schéma vaccinal 0 et 6 mois (D-Pan-H5N1-012)		
	21 jours après la 1 ^{ère} dose N=925	21 jours après la 2 ^{nde} dose N=924	21 jours après la 1 ^{ère} dose N=55	7 jours après la 2 ^{nde} dose N=47	21 jours après la 2 ^{nde} dose N=48
Taux de séroprotection ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Taux de séroconversion ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Facteur de séroconversion ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'héماغglutination (IH) $\geq 1:40$;

² 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;

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

Après deux doses administrées à 21 jours ou 6 mois d'intervalle, les titres en anticorps neutralisants ont été multipliés par 4 chez 96,0% des sujets et 98-100% des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1:80.

La persistance de la réponse immunitaire a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-002. Les taux de séroprotection, 6, 12, 24 et 36 mois après la première dose, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004			
	6 mois après la 1 ^{ère} dose N=256	12 mois après la 1 ^{ère} dose N=559	24 mois après la 1 ^{ère} dose N=411	36 mois après la 1 ^{ère} dose N=387
Taux de séroprotection ¹	40,2%	23,4%	16,3%	16,3%

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'héماغglutination (IH) $\geq 1:40$

Dans une autre étude clinique (D-Pan-H5N1-010), 297 des sujets âgés de plus de 60 ans (stratifiés par tranches : d'âge : 61 à 70 ans, 71 à 80 ans et >80 ans) ont reçu à J0 et J21, soit une dose simple, soit une double dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'héماغglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). A J42, les réponses en anticorps (anti-héماغglutinine HA) étaient les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre A/Vietnam/1194/2004 (J42)					
	61 à 70 ans		71 à 80 ans		>80 ans	
	Dose simple N=91	Double dose N=92	Dose simple N=48	Double dose N=43	Dose simple N=13	Double dose N=10
Taux de séroprotection ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Taux de séroconversion ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Facteur de séroconversion ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'héماغglutination (IH) $\geq 1:40$;

² 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;

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

Bien qu'une réponse immunitaire suffisante ait été atteinte à J42 après l'administration de deux doses simples (à J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'héماغglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), une réponse plus importante a été observée après l'administration de deux doubles doses de vaccin.

Des données très limitées chez des sujets de plus de 80 ans, séronégatifs (N=5) ont montré qu'aucun d'entre eux n'a été séroprotégé après deux administrations d'une dose simple de vaccin avec adjuvant

AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Cependant, après l'administration de 2 doubles doses de vaccin, le taux de séroprotection à J42 était de 75%.

La persistance de la réponse immunitaire a été suivie chez les sujets de l'étude D-Pan-H5N1-010. Les taux de séroprotection, 6, 12 et 24 mois après la vaccination, ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004					
	6 mois après vaccination		12 mois après vaccination		24 mois après vaccination	
	Dose simple N=140	Double dose N=131	Dose simple N=86	Double dose N=81	Dose simple N=86	Double dose N=81
Taux de séroprotection ¹	52,9%	69,5%	45,3%	44,4%	37,2%	30,9%

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

De plus, 44,8% et 56,1% des sujets de ces deux groupes respectifs de doses ont eu des titres sériques en anticorps neutralisants multiplié par 4 entre J0 et J42, avec un titre d'au moins 1:80 pour 96,6% et 100% d'entre eux.

Douze et 24 mois après vaccination, les titres en anticorps neutralisants ont été les suivants :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004			
	12 mois après vaccination		24 mois après vaccination	
	Dose simple N=51	Double dose N=54	Dose simple N=49	Double dose N=54
MGT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Taux de séroconversion ²	27,5%	27,8%	36,7%	40,7%
$\geq 1:80$ ³	82,4%	90,7%	91,8%	100%

¹ Moyenne Géométrique des Titres

² Titre en anticorps neutralisants sériques multiplié par 4

³ Pourcentage de sujets ayant atteint un titre sérique en anticorps neutralisants d'au moins 1:80

Informations issues des données non-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 avec 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/Indonesie/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'excrétion 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryologique, foetale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Les études de toxicité sur la reproduction ont été conduites avec Prepandrix souche A/Vietnam/1194/2004.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de suspension :

Polysorbate 80

Octoxinol 10

Thiomersal

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na_2HPO_4)

Phosphate monopotassique (KH_2PO_4)

Chlorure de potassium (KCl)

Chlorure de magnésium (MgCl_2)

Eau pour préparations injectables

Flacon d'émulsion :

Chlorure de sodium (NaCl)

Phosphate disodique anhydre (Na_2HPO_4)

Phosphate monopotassique (KH_2PO_4)

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

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

Prepandrix 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 peut 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 Prepandrix après mélange est au moins de 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 est prélevée avec une seringue de 1 ml pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille dont le calibre n'excède pas 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. Si le vaccin mélangé 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 MARCHÉ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

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

EU/1/08/453/002

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

Date de première autorisation : 14 mai 2008

Date du dernier renouvellement : 28 novembre 2017

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

- A 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.

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'ÉMULSION

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prepandrix suspension et émulsion pour émulsion injectable
Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (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/Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2)
3,75 microgrammes*

L'adjuvant AS03 est composé de squalène, de DL- α -tocophérol et de polysorbate 80

* hémagglutinine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 80
Octoxinol 10
Thiomersal
Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique anhydre (Na_2HPO_4)
Phosphate monopotassique (KH_2PO_4)
Chlorure de potassium (KCl)
Chlorure de magnésium (MgCl_2)
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 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 : MM/AAAA

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

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/1/08/453/002

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC :

SN :

NN :

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE DE 50 FLACONS DE SUSPENSION

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Suspension pour émulsion injectable pour Prepandrix
Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

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

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant l'antigène* analogue à :

3,75 microgrammes d'hémagglutinine / dose

* Antigène : A/Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCD-EG2)

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 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 : MM/AAAA

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/1/08/453/002

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE DE 25 FLACONS D'ÉMULSION****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Emulsion pour émulsion injectable pour Prepandrix

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

Contient : Adjuvant AS03 composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -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 : MM/AAAA

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/1/08/453/002

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 Prepandrix
A/ Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2)
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 de 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. AUTRE

A conserver entre +2°C et +8°C, ne pas congeler, 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 Prepandrix
I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger avec la suspension d'antigène avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2,5 ml

6. AUTRE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Prepandrix suspension et émulsion pour émulsion injectable

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- 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 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 Prepandrix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Prepandrix
3. Comment est administré Prepandrix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Prepandrix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Prepandrix et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Prepandrix et dans quels cas est-il utilisé

Prepandrix est un vaccin utilisé chez les adultes à partir de 18 ans. Il est destiné à être administré avant ou pendant la prochaine pandémie grippale pour prévenir la grippe due à la souche H5N1 du virus.

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

Comment Prepandrix agit-il

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

Comme tous les vaccins, Prepandrix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Prepandrix

Prepandrix ne doit pas être administré :

- si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de ce vaccin (listés en rubrique 6) ou à tout autre composant pouvant être présent en très petite quantité tel 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 grave avec une température élevée (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection

bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème. Votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec Prepandrix.

Ne pas administrer Prepandrix si vous êtes concerné par l'une des situations décrites ci-dessus. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère avant de vous faire vacciner.

Avertissements et précautions

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

- 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 (listés en section 6) ou au thiomersal, à l'œuf et aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, au sulfate de gentamicine (antibiotique) ou au désoxycholate de sodium.
- si vous avez des problèmes avec votre système immunitaire car votre réponse au vaccin pourra alors être diminuée.
- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Prepandrix, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Prepandrix.
- si vous avez un problème de coagulation ou vous vous faites facilement des bleus.

Un évanouissement peut survenir après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Si vous êtes dans l'une des situations décrites ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Prepandrix, car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou pourrait être retardée.

Enfants

Si le vaccin est administré à votre enfant, vous devez savoir que des effets indésirables peuvent être plus importants après la seconde dose, particulièrement la température supérieure à 38°C. Aussi, après chaque dose, il est recommandé de surveiller la température et de prendre des mesures pour abaisser celle-ci (par exemple en donnant du paracétamol ou d'autres médicaments pour diminuer la fièvre).

Autres médicaments et Prepandrix

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

Si vous avez n'importe quel traitement (comme un traitement à base de corticoïde ou une chimiothérapie pour un cancer) affectant le système immunitaire, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Prepandrix peut toujours être administré mais votre réponse au vaccin pourra être diminuée.

Prepandrix ne doit pas être administré en même temps que certains autres vaccins. Cependant, si cela doit être fait, l'autre vaccin devra être administré dans l'autre bras. Les effets indésirables éventuels s'ils se produisent peuvent être plus graves.

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 indésirables listés en rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » peuvent affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Voyez comment Prepandrix agit sur vous avant de faire ces activités.

Prepandrix contient du thiomersal

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

Prepandrix contient du sodium et du potassium

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

3. Comment est administré Prepandrix

- Adultes à partir de 18 ans : vous recevrez deux doses de Prepandrix. La seconde dose doit vous être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines et jusqu'à douze mois après la première dose.
- Adultes de plus de 80 ans : il est possible que vous receviez deux doubles doses de Prepandrix. La première double dose sera injectée à une date déterminée et la seconde double dose sera injectée de préférence 3 semaines après.

Utilisation chez les enfants

Des enfants âgés de 3 à 9 ans ont reçu au cours d'une étude clinique, soit deux doses de 0,5 ml (dose adulte), soit deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte) d'un vaccin similaire contenant la souche A/Vietnam/1194/2004. Votre médecin décidera de la dose appropriée pour votre enfant.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera Prepandrix

- Ils vous administreront Prepandrix par injection dans le muscle.
- L'injection se situe habituellement dans le haut du bras
- Les doubles doses seront administrées dans chaque bras.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

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 entraîner une baisse sévère de la pression artérielle qui, sans traitement, peut conduire à un choc. Votre médecin est informé de cette possibilité et dispose d'un traitement d'urgence immédiatement disponible.

Autres effets indésirables :

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

- Fatigue
- Maux de tête
- Douleur, rougeur, gonflement ou induration au site d'injection
- Fièvre
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires

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

- Chaleur, démangeaison ou bleu au site d'injection

- Sueurs, frissons, symptômes pseudo-grippaux
- Gonflement des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne

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

- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Sensations vertigineuses
- Somnolence
- Insomnie
- Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Malaise

Autres événements indésirables chez l'enfant

Des enfants âgés de 3 à 9 ans ont reçu au cours d'une étude clinique, soit deux doses de 0,5 ml (dose adulte), soit deux doses de 0,25 ml (demi-dose adulte) d'un vaccin similaire contenant la souche A/Vietnam/1194/2004. La fréquence des événements indésirables était plus faible dans le groupe des enfants ayant reçu la demi-dose adulte. Il n'a pas eu d'augmentation des effets indésirables après la seconde dose, que les enfants aient reçu une demi-dose adulte ou une dose adulte à l'exception de certains effets indésirables, tels que la fièvre, qui ont été plus fréquents après la seconde dose, chez les enfants de moins de 6 ans.

Dans d'autres études cliniques chez des enfants âgés de 6 mois à 17 ans recevant Prepandrix, des augmentations de la fréquence de certains effets indésirables (incluant douleur au site d'injection, rougeur et fièvre) ont été observées après la seconde dose chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus avec des vaccins H1N1 avec adjuvant AS03. Ils sont également susceptibles de survenir avec Prepandrix. Si un des effets indésirables ci-dessous survient, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

- Réactions allergiques conduisant à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à un choc. Votre médecin est informé de cette possibilité et dispose d'un traitement d'urgence immédiatement disponible.
- Convulsions
- Réactions cutanées généralisées y compris urticaire

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec d'autres vaccins grippaux saisonniers.

Ces effets indésirables sont également susceptibles de survenir avec Prepandrix. Si n'importe lequel de ces effets indésirables ci-dessous survient, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère :

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

- Troubles au niveau de votre cerveau et de vos nerfs tels qu'une inflammation du système nerveux central (encéphalomyélite), une inflammation des nerfs (névrite) ou un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré.
- Inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite). Cela peut entraîner des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des atteintes rénales

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

- Douleurs graves pulsatiles ou lancinantes sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs
- Taux anormalement bas de plaquettes. Cela peut entraîner des saignements ou des bleus

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Prepandrix

Tenir ce vaccin 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 extérieur 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 Prepandrix

- **Substance active:**

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

A/ Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 microgrammes** par dose de 0,5 ml

*cultivé sur œufs

**exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

- **Adjuvant :**

Le vaccin contient un « adjuvant » AS03. Cet adjuvant contient du squalène (10,69 milligrammes), du DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et du polysorbate 80 (4,86 milligrammes). Les adjuvants sont utilisés pour améliorer la réponse du corps au vaccin.

- **Autres composants :**

Les autres composants sont : polysorbate 80, octoxynol 10, thiomersal, chlorure de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, chlorure de magnésium, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Prepandrix et contenu de l'emballage extérieur

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

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

Avant l'administration du vaccin, les deux composants seront mélangés. Le vaccin mélangé est une émulsion liquide laiteuse homogène blanchâtre à jaunâtre.

Une boîte de Prepandrix 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 vaccin, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/ België/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

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

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

Polska

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

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)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

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

Latvija

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

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
receptcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
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'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Prepandrix 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 peut 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 Prepandrix après mélange est au moins de 5ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 3 « Comment est administré Prepandrix »).
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 est prélevée avec une seringue de 1 ml pour injection et administrée par voie intramusculaire. Il est recommandé d'équiper la seringue avec une aiguille dont le calibre n'excède pas 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. Si le vaccin mélangé 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 produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé