

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pandemrix suspension et émulsion pour émulsion injectable
Vaccin grippal pandémique (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/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes**

* cultivé sur oeufs

** hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l’OMS et à la décision de l’Union Européenne en cas de pandémie.

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

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

Excipients : 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 homogène blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Le vaccin grippal pandémique doit être utilisé selon les Recommandations Officielles.

4.2 Posologie et mode d’administration

Posologie

Les recommandations posologiques prennent en compte les données disponibles des études cliniques en cours chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose de Pandemrix (H1N1) et des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu deux doses de la formulation de Pandemrix contenant l’hémagglutinine (HA) dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Selon les tranches d’âge les données sont limitées (adultes âgés de 60 à 79 ans), très limitées (adultes âgés de 80 ans et plus, enfants âgés de

6 mois à 9 ans) ou inexistantes (enfants âgés de moins de 6 mois ou de 10 à 17 ans) avec l'une et/ou l'autre formulation de Pandemrix comme décrit dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1

Adultes de 18 ans et plus

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

Les données d'immunogénicité trois semaines après l'administration de Pandemrix (H1N1) lors des essais cliniques 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.

Enfants et adolescents de 10 à 17 ans

La posologie peut être identique à celle recommandée chez l'adulte. Cependant, le choix de la dose pour cette tranche d'âge devra prendre en compte les données de sécurité et d'immunogénicité disponibles pour les adultes et les enfants âgés de 3 à 9 ans.

Enfants de 6 mois à 9 ans

Les données disponibles suggèrent que l'administration de 0,25 ml de vaccin (c'est-à-dire la moitié de la dose destinée à l'adulte) à une date déterminée puis d'une seconde dose de 0,25 ml administrée au moins trois semaines plus tard, pourrait suffire.

Enfants de moins de 6 mois

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

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).

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire pronostic vital menacé) 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). Si la vaccination est jugée nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être disponible immédiatement en cas de besoin.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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, 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.

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

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.

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).

Les données de sécurité et d'immunogénicité issues des études cliniques avec Pandemrix (H1N1) administré à des enfants et des adolescents âgés de 3 à 17 ans ou à des enfants âgés de moins de 6 mois ne sont pas disponibles. Des données très limitées issues d'une étude clinique avec Pandemrix (H1N1) administré à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois sont disponibles ainsi que des données limitées issues d'une étude avec Pandemrix contenant l'antigène H5N1 administré à des enfants âgés de 3 à 9 ans.

Des données limitées issues des études cliniques avec Pandemrix (H1N1) administré à des adultes âgés de plus de 60 ans sont disponibles ainsi que des données très limitées avec Pandemrix (H1N1), ou avec une formulation de ce vaccin contenant l'antigène H5N1, administré à des adultes âgés de 80 ans et plus.

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

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

Les données obtenues sur la co-administration de Pandemrix H1N1 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. 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 que des vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant (en pratiquant des injections dans des membres opposés).

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 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 Grossesse et allaitement

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Pandemrix durant la grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux

inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité fœtale ou néonatale.

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

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

Pandemrix peut être administré chez les femmes qui allaitent.

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

- Au cours des essais cliniques :

Les événements indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec le vaccin prototype sont listés ci-dessous (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les vaccins prototypes).

Adultes

Des études cliniques ont évalué l'incidence des événements indésirables, cités ci-dessous, chez approximativement 5 000 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu des formulations contenant au moins 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) et l'adjuvant AS03.

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après la première dose de Pandemrix (H1N1) chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans (N=120) et de plus de 60 ans (N=120). La fréquence des événements indésirables a été similaire dans les deux tranches d'âge, sauf pour rougeur (plus fréquente chez les sujets de plus de 60 ans) et pour frissons et sueurs (plus fréquents chez les sujets de 18 à 60 ans).

La fréquence des événements indésirables observés avec Pandemrix (H1N1) a été similaire à celle des événements indésirables rapportés ci-dessous, sauf pour rougeur et fièvre rapportées moins fréquemment, et frissons et sueurs rapportés plus fréquemment avec Pandemrix (H1N1) dans la tranche d'âge de 18 à 60 ans.

Les événements indésirables rapportés sont listés 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 sévérité.

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

Enfants de 3 à 9 ans

Une étude clinique a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans recevant soit une pleine dose soit une demi-dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Les fréquences par dose, des événements indésirables observés chez les enfants ayant reçu une pleine dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) étaient plus élevées que celles observées pour les enfants ayant reçu une demi-dose, excepté pour la rougeur dans la tranche d'âge de 6 à 9 ans. Les fréquences par dose des événements indésirables étaient les suivantes :

Événements indésirables	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose	Pleine dose
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)	2,0%	6,2%	2,0%	10,2%
Fièvre (>39°C)				
- Fréquence par dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- Fréquence par patient	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

Enfants de 6 à 35 mois

Une étude clinique a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 6 à 35 mois (N=51) après une seule dose de 0,25 ml (c'est-à-dire une demi-dose adulte) de Pandemrix (H1N1). La fréquence des événements indésirables observée dans cette tranche d'âge a été similaire à celle observée chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu une demi-dose adulte de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), sauf pour la fièvre et l'irritabilité, dont les fréquences ont été plus élevées dans la tranche d'âge de 6 à 35 mois.

- Au cours de la surveillance après commercialisation

Pandemrix H1N1v

En plus des événements indésirables rapportés lors des essais cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation de Pandemrix H1N1v :

Affection du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Oedème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

Vaccins trivalents interpandémiques

Au cours de la surveillance après commercialisation du vaccin grippal trivalent interpandémique, les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

Rare :

Névralgie, convulsions, thrombocytopénie transitoire.

Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

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

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Une autorisation de Mise sur le Marché sous «circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information qui sera disponible et ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour si nécessaire.

Les vaccins prototypes contiennent des antigènes grippaux différents de ceux circulant via les virus grippaux saisonniers. Ces antigènes peuvent être considérés comme de « nouveaux » antigènes et simulent une situation où la population cible à vacciner est naïve au plan immunologique. Les données obtenues avec le vaccin prototype permettront de définir la stratégie de vaccination qui sera probablement recommandée avec le vaccin pandémique : l'immunogénicité clinique, les données de sécurité et de réactogénicité obtenues avec les vaccins prototypes sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

Les études cliniques avec Pandemrix (H1N1) apportent actuellement:

- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de Pandemrix (H1N1) à des adultes sains âgés de 18 à 79 ans,

- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de Pandemrix (H1N1) à des adultes sains âgés de plus de 80 ans,
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois.

Les études cliniques menées avec une formulation de Pandemrix contenant l'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) administrée à J0 et J21 apportent :

- des données de sécurité et d'immunogénicité chez des adultes sains y compris des sujets âgés,
- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité chez des enfants sains âgés de 3 à 9 ans ayant reçu 0,5 ml ou 0,25 ml (c'est-à-dire la demi-dose adulte).

Réponse immunitaire après administration de Pandemrix (H1N1)

Adultes de 18 à 60 ans

Dans deux études cliniques (D-Pan H1N1-007 et D-Pan H1N1-008) évaluant l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des sujets sains âgés de 18 à 60 ans, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose 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	
	Total de sujets recrutés N=61 [95% IC]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=40 [95% IC]	Total de sujets recrutés N=120 [95% IC]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=76 [95% IC]
Taux de séroprotection ¹	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Taux de séroconversion ²	96,7% [88,7;99,6]	100% [91,2;100]	95,0% [89,4;98,1]	96,1% [88,9;99,2]
Facteur de séroconversion ³	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

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.

Sujets âgés (>60 ans)

L'étude clinique D-Pan H1N1-008 a aussi évalué l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des sujets sains âgés de plus de 60 ans (N=120) (stratifiés par tranches d'âge de 61 à 70 ans, de 71 à 80 ans et de plus de 80 ans). Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

Anticorps	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v
-----------	--

anti-HA	61 à 70 ans		71 à 80 ans		>80 ans	
	Total de sujets recrutés N=75 [95% IC]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=43 [95% IC]	Total de sujets recrutés N=40 [95% IC]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=23 [95% IC]	Total de sujets recrutés N=5 [95% IC]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=3 [95% IC]
Taux de séroprotection ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Taux de séroconversion ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Facteur de séroconversion ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

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.

Enfants de 6 à 35 mois

Une autre étude clinique a évalué l'immunogénicité d'une demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v 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 dose ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v			
	6 à 11 mois		12 à 23 mois ⁴	24 à 35 mois ⁴
	Total de sujets recrutés N=17 [95% IC]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=14 [95% IC]	Total de sujets recrutés N=17 [95% IC]	Sujets séronégatifs avant la vaccination N=16 [95% IC]
Taux de séroprotection ¹	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]
Taux de séroconversion ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]
Facteur de séroconversion ³	44,4 [24,1;81,5]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	53,8 [40,7;71,1]

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;

⁴Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

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

Les données sur les réponses en anticorps neutralisants ne sont actuellement pas disponibles.
Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2204 (H5N1):

Adultes de 18 à 60 ans

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

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004				
	Schéma vaccinal J0 et J21		Schéma vaccinal 0 et 6 mois		
	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'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.

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.

Le suivi de 50 sujets ayant reçu deux doses (J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 a montré que 84% étaient séroprotégés (titre IH \geq 1:40) à J42 et 54% à J180. Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4, ont été observés chez 87,5% des sujets à J42 et 72% des sujets à J180.

Sujets âgés (>60 ans)

Dans une autre étude clinique, 152 sujets 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'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). A J42, les réponses en anticorps (anti-hémagglutinine HA) étaient les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche 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'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.

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'hémagglutinine 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%.

A J180, les taux de séroprotection chez les sujets de plus de 60 ans étaient de 52,9% pour ceux ayant reçu deux doses simples (J0 et J21) et de 69,5% pour ceux ayant reçu deux doubles doses (J0 et J21).

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

Enfants de 3 à 9 ans

Dans une autre étude clinique, des enfants de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ont reçu à J0 et J21 soit deux pleines doses (0,5 ml) soit deux demi-doses (0,25 ml) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). A J42 et six mois après la seconde dose, les réponses en anticorps (anti-hémagglutinine HA) étaient les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004							
	3 à 5 ans				6 à 9 ans			
	Jour 42		Jour 180		Jour 42		Jour 180	
	Demi-dose N=49	Pleine dose N=44	Demi-dose N=50	Pleine dose N=29	Demi-dose N=43	Pleine dose N=43	Demi-dose N=44	Pleine dose N=41
Taux de séroprotection ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Taux de séroconversion ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Facteur de séroconversion ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

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.

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

A J42, les réponses en anticorps neutralisants étaient les suivantes :

Anticorps neutralisants sériques	Réponse immunitaire contre la souche A/Vietnam/1194/2004			
	21 jours après la 2 nd e dose			
	3 à 5 ans		6 à 9 ans	
	Demi-dose N=47	Pleine dose N=42	Demi-dose N=42	Pleine dose N=42
MGT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Taux de séroconversion ²	95,6%	97,4%	100%	100%
≥1:80 ³	100%	100%	100%	100%

¹ Moyenne Géométrique des Titres

² Titres en anticorps neutralisants multipliés par 4

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

Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesie/05/2005 (H5N1) :

Dans une étude clinique évaluant deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 et contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/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/Indonesie/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

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.

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 seconde dose et chez 87,5% des sujets 6 mois après la seconde dose.

Dans une seconde étude, 49 sujets 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/Indonesie/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.

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

Adultes de 18 à 60 ans

Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine contre la souche A/Indonesie/5/2005 induites par le vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesie/5/2005
-------------------	---

	Schéma vaccinal J0 et J21	Schéma vaccinal 0 et 6 mois	
	21 jours après la 2 ^{nde} dose N=924	7 jours après la 2 ^{nde} dose N=47	21 jours après la 2 ^{nde} dose N=48
Taux de séroprotection ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Taux de séroconversion ²	50,2%	74,5%	83,3%
Facteur de séroconversion ³	4,9	12,9	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.

Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4 contre la souche A/Indonesia/5/2005 ont été obtenus chez plus de 90% des sujets après administration de deux doses quel que soit le schéma vaccinal. Après deux doses administrées à 6 mois d'intervalle tous les sujets avaient un titre en anticorps neutralisant d'au moins 1:80.

Une autre étude chez 50 sujets a montré que les taux de séroprotection des anticorps anti-hémagglutinine (anti HA) 21 jours après une seconde dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 étaient de 20% contre la souche A/Indonesia/5/2005, de 35% contre A/Anhui/01/2005 et de 60% contre A/Turkey/Turkey/1/2005.

Sujets âgés (>60 ans)

Chez 152 sujets de plus de 60 ans les taux de séroprotection et de séroconversion des anticorps anti-hémagglutinine contre A/Indonesia/5/2005 à J42 après l'administration de deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 étaient de 23%, et le facteur de séroconversion était de 2,7. Des titres en anticorps neutralisants d'au moins 1:40 ou d'au moins 1:80 ont été atteints respectivement chez 87% et 67% des 87 sujets évalués.

Enfants 3 à 9 ans

Chez des sujets de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans les réponses en anticorps anti-hémagglutinine contre A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) à J42 (N=179) et à 6 mois (N=164) après l'administration de deux pleines doses ou de deux demi-doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesia/5/2005							
	3 à 5 ans				6 à 9 ans			
	Jour 42		Jour 180		Jour 42		Jour 180	
	Demi-dose N=49	Pleine dose N=44	Demi-dose N=50	Pleine dose N=29	Demi-dose N=43	Pleine dose N=43	Demi-dose N=44	Pleine dose N=41
Taux de séroprotection ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Taux de séroconversion ²	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Facteur de séroconversion ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

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.

De plus, dans le groupe d'enfants ayant reçu une demi-dose de vaccin, le nombre de sujets ayant un titre en anticorps neutralisants au-dessus de 1:80 est resté élevé jusqu'à 12 mois après la première dose : dans le groupe de sujets âgés de 3 à 5 ans, ceci représentait 97,8%, 89,6% et 87,2% respectivement à J42, au 6^{ième} mois et au 12^{ième} mois ; dans le groupe de sujets âgés de 6 à 9 ans ceci représentait 97,6%, 90,0% et 82,9% respectivement à J42, au 6^{ième} mois et au 12^{ième} mois.

Administration d'une dose de vaccin avec adjuvant AS03 et 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, des sujets 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) $\geq 1:40$

²Taux 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

³Facteur 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/Indonesia 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/Indonesia/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 antérieur de doses.

Dans une autre étude clinique, 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 A/Indonesia/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/Indonesia était de 92%, 21 jours après la dose de rappel et de 69,2% à J180.

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 non-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'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 précliniques

Les données non-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 embryofœtale 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 (Na₂HPO₄)
Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)
Chlorure de potassium (KCl)
Chlorure de magnésium (MgCl₂)
Eau pour préparations injectables

Flacon d'émulsion :

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique anhydre (Na₂HPO₄)
Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)
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.

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 amenés à température ambiante; 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 la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène.
3. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume du flacon de Pandemrix 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 (dose totale) ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire.
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 avant chaque prélèvement.

Tout produit 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 : 20/05/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION 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 RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

Pandemrix ne peut être commercialisé que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/UE et à la condition que le titulaire de l'AMM de Pandemrix prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Le Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur les mesures facilitant l'identification et la traçabilité du vaccin pandémique 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 réactions 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 réactions mettant en jeu le pronostic vital, les réactions sévères inattendues, les effets indésirables d'intérêt spécifiques (AESI).

• Aux données minimales devant être transmises dans les rapports de sécurité individuels, y compris le nom de marque, le fabricant de vaccin et le numéro de lot pour faciliter l'évaluation et l'identification du vaccin administré à chaque sujet.

- A la procédure de notification des réactions indésirables, si un système de notification spécifique a été mis en place.

- **AUTRES CONDITIONS**

Libération officielle des lots : conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire public ou un laboratoire désigné à cet effet.

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 3.4 (datant du 4 septembre 2009) présentée dans le module 1.8.1 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant que le produit soit mis sur le marché et pendant toute la durée d'utilisation du produit.

Soumission des PSUR pendant la période de pandémie grippale :

Pendant une période de pandémie, la fréquence de soumission des rapports périodiques de sécurité spécifiée dans l'article 24 du Règlement (CE) N° 726/2004 ne sera pas adaptée pour la surveillance de la tolérance du vaccin pandémique pour lequel un haut niveau d'exposition est prévu sur une courte période de temps. Une telle situation nécessite une notification rapide des informations relatives à la tolérance du produit, car elles peuvent avoir des conséquences importantes sur le rapport bénéfice/risque lors d'une pandémie. Une analyse rapide des informations cumulatives de tolérance, compte tenu de l'étendue de l'exposition sera capitale pour les décisions réglementaires et une protection de la population à vacciner. Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra soumettre sur une base mensuelle un PSUR simplifié dont le calendrier, le format, et le contenu sont définis par les recommandations du CHMP relatives au plan de pharmacovigilance inclus dans le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un vaccin grippal pandémique (EMEA/359381/2009) en tant que partie du « Plan de Gestion du Risque » et leurs mises à jour ultérieures.

Plan de Gestion du Risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à réaliser les études et les activités de pharmacovigilance détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans la version 2 (datant de septembre 2009) du Plan de Gestion du Risque (PGR) présentée dans le module 1.8.2 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le marché, ainsi que dans toutes les mises à jour ultérieures du PGR établies par le CHMP.

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit mener à son terme le programme des études suivant, selon le calendrier spécifié, les résultats serviront de base pour la réévaluation continue du rapport bénéfice/risque

Clinique	<p>Le titulaire s'engage à fournir les rapports résumés des études suivantes réalisées chez les adultes :</p> <p>Données de Sécurité et d'Immunogénicité:</p> <p>Le titulaire s'engage à fournir les données concernant les anticorps neutralisants à J21 issues de l'étude D-Pan H1N1-021</p> <p>Etude D-Pan H1N1-007 -post dose 2</p> <p>Etude D-Pan H1N1-008 -post dose 2</p> <p>Etude D-Pan H1N1-020 - post dose 1 - post dose 2</p> <p>Etude D-Pan H1N1-018 - post dose 2</p> <p>Etude D-Pan H1N1-022</p> <p>Etude D-Pan H1N1-017</p>	<p>04 décembre 2009</p> <p>04 décembre 2009</p> <p>05 février 2010</p> <p>04 décembre 2009 05 février 2010</p> <p>05 février 2010</p> <p>09 avril 2010</p> <p>05 mars 2010</p>
Clinique	<p>Le titulaire s'engage à fournir les rapports abrégés des études suivantes réalisées chez les enfants :</p> <p>Données de Sécurité et d'Immunogénicité: Etude D-Pan H1N1-009</p> <p>- post dose 2 (données après demi-dose) - post dose 1 (données après dose pleine) - post dose 2 (données après dose pleine) - post dose 2 (données vérifiées après dose pleine et demi-dose)</p> <p>Etude D-Pan H1N1-010 -post dose 1 -post dose 2</p> <p>Etude D-Pan H1N1-023</p> <p>Etude D-Pan H1N1-012</p>	<p>08 janvier 2010 04 décembre 2009 08 janvier 2010 05 mars 2010</p> <p>04 décembre 2009 05 mars 2010</p> <p>05 mars 2010</p> <p>09 juillet 2010</p>
Clinique	Le titulaire s'engage à fournir les résultats de l'étude d'efficacité.	Les résultats de l'étude seront fournis dans les deux semaines suivant leur disponibilité.
Pharmacovigilance	Le titulaire conduira une étude de cohorte prospective de sécurité chez au moins 9 000	Les résultats intermédiaires et finaux seront soumis en conformité avec le

	sujets, dans différents groupes d'âge, incluant des sujets immunodéprimés, conformément au protocole soumis dans le Plan de Gestion du Risque. Les analyses des effets «Observés/Attendus» seront réalisées.	protocole.
Pharmacovigilance	Le titulaire s'engage à fournir les détails du design et à fournir les résultats d'une étude issue d'un registre de grossesse.	Les détails sont à fournir dans le mois qui suit la Décision de la Commission approuvant la variation. Les résultats seront fournis dans le PSUR simplifié.
Pharmacovigilance	Le titulaire s'engage à établir le mécanisme d'investigation rapide de tout problème pouvant survenir concernant la sécurité et l'efficacité qui pourrait modifier le rapport bénéfice-risque du vaccin.	Se mettre d'accord avec l'EMA dans le mois qui suit la décision de la Commission approuvant la variation, sur le design des études complémentaires pour ré-évaluer le rapport bénéfice-risque.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**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 pandémique (H1N1) (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/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 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 (Na₂HPO₄)
Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)
Chlorure de potassium (KCl)
Chlorure de magnésium (MgCl₂)
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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue 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

Médicament soumis à prescription médicale

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
BOÎTES DE 50 FLACONS DE SUSPENSION (ANTIGENE)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

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

3,75 microgrammes d'hémagglutinine / dose

* Antigène : A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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

Médicament soumis à prescription médicale.

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- 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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

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

FLACON DE SUSPENSION

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

Antigène en suspension pour Pandemrix
Vaccin grippal pandémique
A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (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

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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

Pour avoir des informations le plus à jour possible veuillez consulter le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>.

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans 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. Informations supplémentaires

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

Pandemrix est un vaccin pour prévenir la grippe pandémique.

La grippe pandémique est un type de grippe qui apparaît toutes les quelques décennies et qui se répand rapidement à travers le monde. Les symptômes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe saisonnière mais peuvent être plus sévères.

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

Vous ne devez pas recevoir Pandemrix :

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de Pandemrix (ils sont listés à la fin de cette notice) ou à tout autre composant pouvant être présent à l'état de traces 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. Toutefois, en cas de pandémie, la vaccination peut être recommandée dans votre cas sous réserve qu'un traitement médical approprié soit disponible immédiatement en cas de réaction allergique.

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

Faites attention avec Pandemrix :

- Si vous avez présenté une réaction allergique, autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital, à un composant du vaccin, au thiomersal, à l'œuf, aux protéines de poulet, à

l'ovalbumine, au formaldéhyde, au sulfate de gentamicine (antibiotique) ou au désoxycholate de sodium (voir rubrique 6 «Informations supplémentaires»).

- 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 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.

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.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des problèmes de saignements ou si vous avez facilement des bleus.

Utilisation d'autres médicaments

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

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

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, ou bien si vous envisagez de l'être. Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous devez recevoir Pandemrix.

Le vaccin peut être utilisé lorsque vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains composants de Pandemrix

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

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.

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

Adultes, y compris les sujets âgés et les enfants à partir de 10 ans

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

Des 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.

Enfants âgés de 6 mois à 9 ans

S'il est considéré que votre enfant a besoin d'être vacciné, il/elle pourra recevoir une dose de 0,25 ml de vaccin et une seconde dose de 0,25 ml au moins trois semaines plus tard.

Enfants âgés de moins de 6 mois

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

Lorsque Pandemrix est utilisé pour la première dose, il est recommandé d'utiliser Pandemrix (et non un autre vaccin contre H1N1) pour terminer le schéma de vaccination.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Des réactions allergiques peuvent survenir après la vaccination, 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.

Dans les études cliniques avec un vaccin similaire (Pandemrix H5N1), la plupart des effets indésirables a été de nature modérée et de courte durée. Les effets indésirables sont généralement semblables à ceux observés avec les vaccins grippaux saisonniers.

La fréquence d'effets indésirables possibles listée ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- Très fréquent (affecte plus de 1 personne sur 10)
- Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100)
- Peu fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 1 000)
- Rare (affecte 1 à 10 personnes sur 10 000)
- Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)

Les effets indésirables survenus avec Pandemrix (H5N1) au cours des essais cliniques chez des adultes (y compris des sujets âgés) et des enfants de 3 à 9 ans, sont listés ci-dessous :

Ces effets indésirables ont été aussi observés avec des fréquences similaires au cours des études cliniques menées avec Pandemrix (H1N1) chez les adultes y compris les sujets âgés, sauf pour la rougeur (rare chez les adultes et fréquente chez les sujets âgés) et la fièvre (rare dans les deux groupes d'âge).

Très fréquent :

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

Fréquent :

- 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 :

- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Somnolence
- Sensations vertigineuses

- Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Malaise
- Insomnie

Chez les enfants âgés de 3 à 9 ans, une fièvre a été observée plus souvent après l'administration d'une dose pour adulte (0,5 ml de vaccin) qu'après administration d'une demi-dose pour adulte (0,25 ml). De plus une fièvre a été observée plus souvent chez les enfants âgés de 6 à 9 ans que chez les enfants âgés de 3 à 5 ans.

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, fièvre et irritabilité ont été observées plus souvent après l'administration d'une demi-dose adulte (0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) que chez les enfants âgés de 3 à 9 ans après l'administration d'une demi-dose adulte (0,25 ml) de Pandemrix (H5N1).

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

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus au cours de la surveillance après commercialisation de Pandemrix H1N1:

- Réactions allergiques pouvant conduire 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.

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

Rare :

- Convulsions
- 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 :

- 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

Si l'un de ces effets indésirables apparaît, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. Comment conserver Pandemrix

Tenir hors de la portée et de la vue 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.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Informations supplémentaires

Que contient Pandemrix

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

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivé sur oeufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

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

- Adjuvant :
Le vaccin contient un « adjuvant » (AS03) pour induire une meilleure réponse immunitaire. Cet adjuvant contient du squalène (10,69 milligrammes), du DL- α -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 homogène blanchâtre.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés. Le vaccin mélangé est une émulsion blanchâtre.

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 s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

repcia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est .

Pandemrix a une autorisation sous «circonstances exceptionnelles».

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information sur ce produit et cette notice sera mise à jour si nécessaire.

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 amenés à température ambiante; 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 la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène.
3. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume du flacon de Pandemrix après mélange est au moins de 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 pour injection et administrée par voie intramusculaire.
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 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.