

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

Ce vaccin grippal pandémique a été autorisé sur la base des données obtenues avec le vaccin contenant l’antigène H5N1 auxquelles ont été ajoutées les données obtenues avec un vaccin contenant l’antigène H1N1. La rubrique « Données cliniques » sera mise à jour en fonction des nouvelles données disponibles.

L’expérience clinique est actuellement très limitée avec Pandemrix (H1N1) (voir rubrique 5.1) administré à des sujets sains âgés de 18 à 60 ans. Il n’y a pas actuellement d’expérience chez les sujets âgés, les enfants ou les adolescents. La décision d’administrer Pandemrix (H1N1) dans chaque tranche

d'âge définie ci-dessous doit prendre en compte l'ensemble des données cliniques disponibles avec une formulation de vaccin contenant l'antigène H5N1 ainsi que les caractéristiques de la maladie liée à la pandémie grippale actuelle.

Les recommandations posologiques sont fondées sur :

- les données disponibles de tolérance et d'immunogénicité relatives à l'administration d'une pleine dose (à J0 et J21) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez l'adulte (y compris les personnes âgées), et à l'administration d'une dose et d'une demi-dose (à J0 et J21) de ce même vaccin chez les enfants de 3 à 9 ans.
- des données très limitées d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de Pandemrix (H1N1) à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans.

Voir rubriques 4.8 et 5.1.

Posologie

Adultes de 18 à 60 ans

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

Une seconde dose de vaccin doit de préférence être administrée. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 3 semaines entre la première et la seconde dose.

Cependant, les données préliminaires d'immunogénicité évaluée trois semaines après l'administration de Pandemrix (H1N1) à un nombre limité d'adultes sains âgés de 18 à 60 ans suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante dans cette tranche d'âge. Voir rubrique 5.1.

Sujets âgés (>60 ans)

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

Une seconde dose de vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines. Voir rubrique 5.1.

Enfants et adolescents de 10 à 17 ans

Si la vaccination est jugée nécessaire, la posologie envisagée pourrait 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 tolérance et d'immunogénicité disponibles pour les adultes et les enfants âgés de 3 à 9 ans. Voir rubriques 4.8 et 5.1.

Enfants de 3 à 9 ans

Si la vaccination est jugée nécessaire, 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 administrée au moins trois semaines plus tard, pourrait suffire.

Il existe des données très limitées de tolérance et d'immunogénicité relatives à l'administration dans cette tranche d'âge, soit d'une pleine dose (à J0 et J21) de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), soit d'une demi-dose (à J0 et J21) de ce même vaccin (c'est-à-dire : 1,875 microgrammes d'hémagglutinine et la moitié de la quantité d'adjuvant AS03 dans 0,25 ml). Voir rubriques 4.8 et 5.1.

Enfants de 6 mois à 3 ans

Si la vaccination est jugée nécessaire, la posologie envisagée peut être identique à celle recommandée chez les enfants âgés de 3 à 9 ans. Voir rubriques 4.8 et 5.1.

Enfants de moins de 6 mois

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

Pour plus d'informations, voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

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 pré-pandémique 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).

L'expérience est très limitée chez les enfants âgés de 3 à 9 ans et il n'y a aucune expérience chez les enfants de moins de 3 ans ou chez les enfants et les adolescents de 10 à 17 ans. Voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1.

Il n'y a pas de données de tolérance, 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

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

Cependant, 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.

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 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 :

Evénements 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

- Au cours de la surveillance après commercialisation

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

Peu fréquent :

Réactions cutanées généralisées incluant urticaire.

Rare :

Névralgie, convulsions, thrombocytopénie transitoire.
Réactions allergiques conduisant, dans de rares cas, à un choc.

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 organomercuriel) 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.

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec les vaccins prototypes après administration de deux doses et avec Pandemrix (H1N1) après administration d'une dose à des adultes sains de 18 à 60 ans.

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 tolérance et de réactogénicité obtenues avec les vaccins prototypes sont pertinentes pour les vaccins pandémiques.

Des études cliniques ont évalué l'immunogénicité de différentes formulations de vaccins (A/H5N1) avec et sans adjuvant AS03 chez des sujets âgés de 3 à 9 ans, de 18 à 60 ans et de plus de 60 ans après un schéma d'administration aux jours J0 et J21. La majorité de ces sujets n'avait pas d'anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) détectables contre la souche H5N1 avant la vaccination.

Réponse immunitaire après administration de Pandemrix (H1N1) à des adultes de 18 à 60 ans

Dans une étude clinique 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) ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA	Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v 21 jours après la 1 ^{ière} dose	
	Total de sujets recrutés	Sujets séronégatifs avant la

	N=61 [95% IC]	vaccination N=40 [95% IC]
Taux de séroprotection ¹	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]
Taux de séroconversion ²	96,7% [88,7;99,6]	100% [91,2;100]
Facteur de séroconversion ³	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]

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.

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 ^{ème} dose N=924	21 jours après la 1 ^{ère} dose N=55	7 jours après la 2 ^{ème} dose N=47	21 jours après la 2 ^{ème} 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.

La pertinence clinique, chez les enfants, 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%
\geq 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

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 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/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.

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/Indonesia/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/Indonesia/5/2005		
	Schéma vaccinal J0 et J21	Schéma vaccinal 0 et 6 mois	
	21 jours après la 2 nd e dose N=924	7 jours après la 2 nd e dose N=47	21 jours après la 2 nd e 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.

Émulsion : 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 et la suspension doivent être agitées et inspectées 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, jeter le vaccin.
2. Le vaccin est mélangé en ajoutant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'émulsion au contenu du flacon contenant la suspension.
3. Après addition de l'émulsion à la suspension, 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 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.
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. Le vaccin doit être amené à température ambiante avant l'administration.
7. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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 RENOUELEMENT 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.ema.europa.eu/>.