

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)* de la souche :

A/California/7/2009 (H1N1)v souche analogue (X-181) 7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivés sur œufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant:

Squalène	9,75 milligrammes
polysorbate 80	1,175 milligrammes
trioléate de sorbitan	1,175 milligrammes

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.
Liquide blanc laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 section Données Cliniques sera mise à jour en fonction des nouvelles données disponibles.

Il y a actuellement une expérience clinique limitée d'administration de Focetria (H1N1) chez l'adulte sain, y compris le sujet âgé (voir rubrique 5.1) et aucune expérience clinique chez l'enfant ou chez l'adolescent. La décision d'administrer Focetria (H1N1) dans chaque tranche d'âge définie ci-dessous doit prendre en compte l'ensemble des données cliniques disponibles avec une formulation du vaccin contenant l'antigène H5N1 et 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, à 0 et 21 jours, chez l'adulte, (y compris le sujet âgé) et l'enfant âgé de 6 mois à 17 ans, du vaccin avec adjuvant MF59C.1, contenant 7,5 µg de HA dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

- les données d'immunogénicité actuellement disponibles, obtenues trois semaines après l'administration d'une dose unique de Focetria (H1N1) à un nombre limité d'adultes sains, incluant des personnes âgées.

Voir rubriques 4.8 et 5.1.

Posologie :

Adultes (18-60 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 trois semaines entre la première et la deuxième dose.

Toutefois, les données d'immunogénicité actuellement disponibles, obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (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

Personnes âgées (> 60 ans) :

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

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

Enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans :

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

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

Toutefois, lors du choix du schéma de vaccination, des considérations doivent également être effectuées quant aux données d'immunogénicité actuellement disponibles, obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (H1N1) à un nombre limité d'adultes sains.

Voir rubrique 4.8 et 5.1.

Enfants et adolescents âgés de 6 mois à 8 ans :

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

Une seconde dose du vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines.

Enfants âgés de moins de 6 mois :

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

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

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

Mode d'administration

La vaccination doit être réalisée par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la région antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions anaphylactiques (c.-à-d. mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des composants ou aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB)) présents dans ce vaccin. Si une vaccination est considérée nécessaire, un équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration de ce vaccin doit se faire avec précaution chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité connus (autres qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients et aux résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)).

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Si la situation pandémique le permet, l'administration du vaccin devrait être reportée chez les sujets présentant une maladie fébrile sévère ou une infection aiguë.

Focetria ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou sous-cutanée.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression endogène ou iatrogène peut être insuffisante.

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

Si une deuxième dose doit être administrée, il faut noter qu'il n'existe pas de données de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant l'interchanger Focetria avec d'autres vaccins pandémiques H1N1.

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

Les données relatives à la co-administration d'un vaccin grippal saisonnier à antigènes de surface sans adjuvant avec le vaccin grippal pandémique H5N1 à antigènes de surface avec adjuvant chez l'adulte ne suggèrent aucune interférence dans la réponse immunitaire aux antigènes contenus dans le vaccin saisonnier ou à H5N1. Aucune différence d'effets indésirables graves n'a été constatée entre les groupes et aucun des effets indésirables graves n'était lié au vaccin.

Ces données suggèrent que Focetria peut être administré en même temps que des vaccins grippaux saisonniers à antigènes de surface sans adjuvant. Il n'existe aucune donnée sur la co-administration de Focetria avec d'autres vaccins.

Si toutefois une 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 Focetria 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. Une étude sur l'animal avec un vaccin prototype H5N1 n'a pas montré de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

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

Focetria 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 des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- Essais cliniques

Les événements indésirables rapportés sont mentionnés en fonction de la fréquence suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$),

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$),

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$),

Très rares ($< 1/10.000$)

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

Adulte et sujet âgé

Dans un essai clinique en cours, 134 adultes et 123 personnes âgées ont reçu une dose de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1). Le profil de sécurité de Focetria était semblable à celui des vaccins prototypes H5N1. La plupart des réactions ont été légères et transitoires. L'incidence des symptômes, observée chez les sujets de plus de 60 ans, était généralement inférieure à celle observée dans le groupe de 18 à 60 ans.

Très fréquents :

douleurs, induration et érythème, myalgie, céphalée, sueur et fatigue

Lors des essais cliniques menés avec différentes formulations (H5N3, H9N2 et H5N1), environ 3400 personnes ont été exposées aux vaccins prototypes.

La plupart des réactions ont été légères et transitoire et qualitativement comparable à celle rapportée après injection de vaccins usuels contre la grippe saisonnière. Il est reconnu que l'effet de l'adjuvant visant à amplifier l'immunogénicité est associé à une fréquence légèrement accrue des réactions locales (principalement des douleurs légères) par comparaison aux vaccins grippaux classiques sans adjuvant. Les réactions ont été plus rares après la seconde injection qu'après la première.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques avec le vaccin prototype sont énumérés ci-dessous (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les vaccins prototypes et Focetria).

L'incidence des symptômes observés chez les sujets de plus de 60 ans a été inférieure à celle notée chez les sujets de 18 à 60 ans.

Troubles du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Rare : convulsions

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueur

Peu fréquent : urticaire

Rare : yeux gonflés

Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des tissus osseux

Très fréquent : myalgies

Fréquent : arthralgies

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausée

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Très fréquents : gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, rougeur au site d'injection, fatigue, malaise et frissons

Fréquents : ecchymoses au point d'injection et fièvre

Peu fréquent : syndrome de type grippal

Rare : anaphylaxie

Les réactions fréquentes disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s).

Enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 adjuvanté avec du MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), contenant 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle. Les effets de l'administration d'une dose de rappel 12 mois après la deuxième dose ont également été évalués.

La réactogénicité locale et générale a été surveillée durant la semaine suivant l'administration du vaccin. Les réactions locales ont été moins fréquentes après la première dose qu'après la seconde, quel que soit l'âge.

La plupart des réactions générales, de nature transitoire et d'intensité légère à modérée, sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans cette tranche d'âge, la fréquence des réactions par dose était supérieure à celle rapportée chez l'adulte et le sujet âgé. Une fréquence plus élevée de fièvre > 39,0°C a également été observée.

Les effets indésirables généraux par dose les plus souvent rapportés chez les 6-35 mois étaient : irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhées et modification du comportement alimentaire. Chez l'enfant, les effets généraux très fréquents étaient : céphalées et fatigue. Chez l'adolescent, les effets très fréquents étaient : malaise, myalgie, céphalée, fatigue, sueurs, nausée, frissons.

Les pourcentages des sujets présentant des réactions sollicitées et non sollicitées sont indiqués ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Enfants en bas âge (6 à 35 mois)	N=145	N=138
Locales	47 %	46 %
Générales	59 %	51 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	54 %	49 %
Enfants (3 à 8 ans)	N=96	N=93
Locales	66 %	58 %
Générales	32 %	33 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	36 %	31 %
Adolescents (9 à 17 ans)	N=93	N=91
Locales	81 %	70 %
Générales	69 %	52 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	30 %	27 %

- Surveillance après commercialisation

Au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins saisonniers trivalents dans toutes les tranches d'âge et avec les vaccins saisonniers trivalents avec adjuvant MF59, ayant une composition similaire à celle de Focetria (antigène de surface, inactivé, avec MF59C.1 comme adjuvant), dont l'utilisation a été autorisée chez les sujets de plus de 65 ans, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

Peu fréquents :

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

Rares :

Névralgie, paresthésie, convulsions, thrombocytopénie transitoire.

Des réactions allergiques, conduisant dans de rares cas à un choc anaphylactique, ont été rapportées.

Très rares :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire et érythème polymorphe exsudatif.

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin grippal, code ATC : J07BB02

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée sous « Circonstances exceptionnelles » à ce médicament.

L'Agence européenne du médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information qui sera disponible et si nécessaire, ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour.

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec les vaccins prototypes après administration de deux doses et avec Focetria (H1N1) après administration d'une seule dose à des adultes sains, incluant des personnes âgées. 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 : les données cliniques sur l'immunogénicité clinique, les données de tolérance et la réactogénicité obtenues avec les vaccins prototypes sont pertinents pour les vaccins pandémiques.

Les résultats d'immunogénicité avec une seule dose de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1) d'un essai clinique en cours chez des sujets adultes et âgés sont reportés ci-dessous.

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1 chez les sujets adultes et âgés par inhibition de l'hémagglutination étaient :

Anticorps anti-HA	Adultes (18-60 ans)	Personnes âgées (> 60 ans)
-------------------	---------------------	----------------------------

	Total N=132	Séronégatif à l'inclusion N = 50	Total N=122	Séronégatif à l'inclusion N = 27
Taux de séroprotection (Jour 22)	96 % (95 % IC : 91- 99)	98 % (95 % IC : 89-100)	72 % (95 % IC : 63- 80)	56 % (95 % IC : 35- 75)
GMR (Jour 22 à Jour 1)	18 (95 % IC : 13- 24)	65 (95 % IC : 41- 103)	4 (95 % IC : 3,12 - 5,13)	9,58 (95 % IC : 5,86-16)
Séroconversion ou Augmentation significative (Jour 22)	88 % (95 % IC : 81- 93)	98 % (95 % IC : 89-100)	43 % (95 % IC : 34- 52)	56 % (95 % IC : 35- 75)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** moyenne géométrique des HI

Chez les personnes âgées, la proportion de sujets séronégatifs qui étaient séroprotégés à la suite d'une dose de Focetria était de 56%, alors que 77 % des sujets séropositifs montraient une séroprotection. Le taux de séroconversion chez les sujets séropositifs était de 39 %.

Un essai clinique a été mené sur un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 486 volontaires sains adultes. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose), avec l'adjuvant MF59C.1 ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

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

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	41 % (IC à 95 % : 33-49)	86 % (IC à 95 % : 79-91)
Taux de séroconversion	39 % (IC à 95 % : 31-47)	85 % (IC à 95 % : 79-91)
Facteur de séroconversion**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapports des moyennes géométriques de la SRH

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les sujets âgés de plus de 60 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	53 % (IC à 95 % : 42-64)	81 % (IC à 95 % : 71-89)
Taux de séroconversion	45 % (IC à 95 % : 34-56)	71 % (IC à 95 % : 60-81)
Facteur de séroconversion**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH

Les données disponibles sur la persistance des anticorps chez les personnes âgées immunisées avec le vaccin prototype H5N1 ont montré que jusqu'à 50 % des sujets étaient séroprotégés à six mois..

Réaction croisée de variants hautement pathogènes de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez des sujets de 18 ans et plus.

Des analyses d'immunogénicité ont été réalisées pour la grippe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23 ; clade 2.2) par IH, SRH et MN et pour la grippe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) par IH et MN, sur des sérums collectés 3 semaines après la seconde vaccination (jour 43) et 3 semaines après le rappel (jour 223).

Dans les deux tranches d'âges, tous les tests utilisés ont montré que les réponses contre les souches hétérologues avaient fortement augmenté après l'administration de la dose de rappel avec le vaccin prototype quelle que soit la méthode utilisée.

- Etudes chez l'enfant

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), dosée à 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	47 % (IC : 38-55)	100 % (IC : 97-100)
Taux de séroconversion	44 % (IC : 36-53)	98 % (IC : 95-100)
Facteur de séroconversion	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	54 % (IC : 44-65)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	56 % (IC : 45-66)	100 % (IC : 96-100)
Facteur de séroconversion	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques (SRH)

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les adolescents âgés de 9 à 17 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	59 % (IC : 48-69)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	57 % (IC : 46-67)	99 % (IC : 94-100)
Facteur de séroconversion	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH

- Etudes complémentaires

Dans le cadre de deux études de recherche de doses, 78 adultes ont reçu un vaccin prototype associé à un adjuvant (H5N3 ou H9N2). Deux doses de vaccin contenant la souche H5N3

(A/Duck/Singapore//97) à trois dosages différents (7,5 ; 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Les prélèvements sériques ont été testés contre la souche H5N3 d'origine, ainsi que contre un certain nombre d'isolats du H5N1.

Les réponses sérologiques observées par hémolyse radiale simple (SRH) ont montré qu'après deux injections de 7,5 µg, 100 % des sujets étaient séroprotégés et 100 % avaient séroconverti. Il a également été trouvé que le vaccin avec adjuvant a induit des anticorps offrant une protection croisée contre les souches H5N1 isolées en 2003 et 2004, lesquelles présentent un certain niveau de dérive antigénique par rapport aux souches d'origine.

Deux doses de vaccin contenant la souche H9N2 (A/chicken/Hong Kong/G9/97) à 4 dosages différents (3,75, 7,5, 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à quatre semaines d'intervalle. Les réponses sérologiques observées en utilisant le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ont montré que 92 % des sujets étaient séroprotégés et 75 % avaient séroconverti après deux injections de 7,5 µg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques obtenues avec le vaccin prototype (vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1) et avec un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF59C.1, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles d'efficacité, de toxicité à doses répétées et de toxicité pour la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Chlorure de potassium,
Phosphate monopotassique,
Phosphate disodique dihydraté,
Chlorure de magnésium hexahydraté,
Chlorure de calcium dihydraté,
Citrate de sodium,
Acide citrique,
Eau pour préparations injectables.

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml en seringue préremplie (verre de type I) muni d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle). Boîtes de 1 et de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter délicatement avant emploi. Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Sienne, Italie.

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

EU/1/07/385/001

EU/1/07/385/002

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

2 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2009

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)* de la souche :

A/California/7/2009 (H1N1)v souche analogue (X-181) 7,5 microgrammes** par dose de 0,5 ml

* cultivés sur œufs

** exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Adjuvant MF59C.1 contenant:

squalène	9,75 milligrammes
polysorbate 80	1,175 milligrammes
trioléate de sorbitan	1,175 milligrammes

Excipients :

Thiomersal	0,05 milligrammes
------------	-------------------

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

Ceci est un récipient multidose.

Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Liquide blanc laiteux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 section Données Cliniques sera mise à jour sera mise à jour en fonction des nouvelles données disponibles

Il y a actuellement une expérience clinique limitée d'administration de Focetria (H1N1) chez l'adulte sain, y compris le sujet âgé (voir rubrique 5.1) et aucune expérience clinique chez l'enfant ou chez l'adolescent. La décision d'utiliser Focetria (H1N1) dans chaque tranche d'âge définie ci-dessous doit prendre en compte l'ensemble des données cliniques disponible avec une formulation du vaccin contenant l'antigène H5N1 et 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, à 0 et 21 jours, chez l'adulte, (y compris le sujet âgé) et l'enfant âgé de 6 mois à 17 ans, du vaccin avec adjuvant MF59C.1, contenant 7,5 µg de HA dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).
- les données d'immunogénicité actuellement disponibles, obtenues trois semaines après l'administration d'une dose unique de Focetria (H1N1) à un nombre limité d'adultes sains, incluant des personnes âgées.

Voir rubriques 4.8 et 5.1.

Posologie :

Adultes (18-60 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 trois semaines entre la première et la deuxième dose.

Toutefois, les données d'immunogénicité actuellement disponibles, obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (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

Personnes âgées (> 60 ans) :

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

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

Enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans :

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

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

Toutefois, lors du choix du schéma de vaccination, des considérations doivent également être effectuées quant aux données d'immunogénicité actuellement disponibles, obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (H1N1) à un nombre limité d'adultes sains.

Voir rubrique 4.8 et 5.1

Enfants et adolescents âgés de 6 mois à 8 ans :

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

Une seconde dose du vaccin doit être administrée après un intervalle d'au moins trois semaines.

Enfant âgé de moins de 6 mois :

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

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

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

Mode d'administration

La vaccination doit être réalisée par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la région antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

4.3 Contre-indications

Antécédents de réactions anaphylactiques (c.-à-d. mettant en jeu le pronostic vital) à l'un des composants ou aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)) présents dans ce vaccin. Si une vaccination est considérée nécessaire, un équipement médical de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de besoin.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration de ce vaccin doit se faire avec précaution chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité connus (autres qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine, à la kanamycine et au sulfate de néomycine, au formaldéhyde et au bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB)).

Comme pour tout vaccin injectable, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Si la situation pandémique le permet, l'administration du vaccin devrait être reportée chez les sujets présentant une maladie fébrile sévère ou une infection aiguë.

Focetria ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou sous-cutanée.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression endogène ou iatrogène peut être insuffisante.

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

Si une deuxième dose doit être administrée, il faut noter qu'il n'existe pas de données de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant l'interchanger Focetria avec d'autres vaccins pandémiques H1N1.

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

Les données relatives à la co-administration d'un vaccin grippal saisonnier à antigènes de surface sans adjuvant avec le vaccin grippal pandémique H5N1 à antigènes de surface avec adjuvant chez l'adulte ne suggèrent aucune interférence dans la réponse immunitaire aux antigènes contenus dans le vaccin saisonnier ou à H5N1. Aucune différence d'effets indésirables graves n'a été constatée entre les groupes et aucun des effets indésirables graves n'était lié au vaccin.

Ces données suggèrent que Focetria peut être administré en même temps que des vaccins grippaux saisonniers à antigènes de surface sans adjuvant. Il n'existe aucune donnée sur la co-administration de Focetria avec d'autres vaccins.

Si, toutefois, une co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les réactions indésirables peuvent être intensifiées.

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- (HIV-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 Focetria durant la grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformation ou toxicité fœtale ou néonatale.

Une étude sur l'animal avec un vaccin prototype H5N1 n'a pas montré de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

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

Focetria 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 des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- Essais cliniques

Les événements indésirables rapportés sont mentionnés en fonction de la fréquence suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$),

Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

Peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$),

Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$),

Très rares ($< 1/10.000$)

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

Adulte et sujet âgé

Dans un essai clinique en cours, 134 adultes et 123 personnes âgées ont reçu une dose de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1). Le profil de sécurité de Focetria était semblable à celui des vaccins prototypes H5N1. La plupart des réactions ont été légères et transitoires. L'incidence des symptômes, observée chez les sujets de plus de 60 ans, était généralement inférieure à celle observée dans le groupe de 18 à 60 ans.

Très fréquents :

douleurs, induration et érythème, myalgie, céphalée, sueur et fatigue

Lors des essais cliniques menés avec différentes formulations (H5N3, H9N2 et H5N1), le vaccin candidat a été administré chez environ 3400 sujets.

La plupart des réactions ont été légères et transitoires et qualitativement comparable à celle rapportée après injection de vaccins usuels contre la grippe saisonnière. Il est reconnu que l'effet de l'adjuvant visant à amplifier l'immunogénicité est associé à une fréquence légèrement accrue des réactions locales (principalement des douleurs légères) par comparaison aux vaccins grippaux classiques sans adjuvant. Les réactions ont été plus rares après la seconde injection qu'après la première.

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques avec le vaccin prototype sont énumérés ci-dessous (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les vaccins prototypes et Focetria).

L'incidence des symptômes observés chez les sujets de plus de 60 ans a été inférieure à celle notée chez les sujets de 18 à 60 ans.

Troubles du système nerveux

Très fréquents : céphalée.

Rares : convulsions

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueur.

Peu fréquents : urticaire

Rares : yeux gonflés

Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des tissus osseux

Très fréquents : myalgies

Fréquent : arthralgies

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : nausée

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Très fréquents : gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, rougeur au site d'injection, fatigue, malaise et frissons

Fréquents : ecchymoses au point d'injection et fièvre

Peu fréquent : syndrome de type grippal

Rare : anaphylaxie

Les réactions fréquentes disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jour(s).

Enfant et adolescent de 6 mois à 17 ans

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 adjuvanté avec du MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), contenant 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle. Les effets de l'administration d'une dose de rappel 12 mois après la deuxième dose ont également été évalués.

La réactogénicité locale et générale a été surveillée durant la semaine suivant l'administration du vaccin. Les réactions locales ont été moins fréquentes après la première dose qu'après la seconde, quel que soit l'âge.

La plupart des réactions générales, de nature transitoire et d'intensité légère à modérée, sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

Dans cette tranche d'âge, la fréquence des réactions par dose était supérieure à celle rapportée chez l'adulte et le sujet âgé. Une fréquence plus élevée de fièvre > 39,0°C a également été observée.

Les effets indésirables généraux par dose les plus souvent rapportés chez les 6-35 mois étaient : irritabilité, pleurs inhabituels, somnolence, diarrhées et modification du comportement alimentaire.

Chez l'enfant, les effets généraux très fréquents étaient : céphalées et la fatigue. Chez l'adolescent, les effets très fréquents étaient : malaise, myalgie, céphalée, fatigue, sueurs, nausée, frissons.

Les pourcentages des sujets présentant des réactions sollicitées et non sollicitées sont indiqués ci-dessous :

	Injection 1	Injection 2
Enfants en bas âge (6 à 35 mois)	N=145	N=138
Locales	47 %	46 %
Générales	59 %	51 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	7 % / 1 % / 0 %	12 % / 3 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	54 %	49 %
Enfants (3 à 8 ans)	N=96	N=93

Locales	66 %	58 %
Générales	32 %	33 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	4 % / 1 % / 0 %	2 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	36 %	31 %
Adolescents (9 à 17 ans)	N=93	N=91
Locales	81 %	70 %
Générales	69 %	52 %
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}/\geq 39^{\circ}\text{C}/\geq 40^{\circ}\text{C}$	0 % / 0 % / 0 %	1 % / 0 % / 0 %
Tout autre effet indésirable	30 %	27 %

- Surveillance après commercialisation

Au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins trivalents saisonniers dans toutes les tranches d'âge et des vaccins trivalents saisonniers avec adjuvant MF59 ayant une composition similaire à celle de Focetria (antigène de surface, inactivé, avec MF59C.1 comme adjuvant), dont l'utilisation a été autorisée chez les sujets de plus de 65 ans, les événements indésirables suivants ont été rapportés :

Peu fréquents :

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

Rares:

Névralgie, paresthésie, convulsions, thrombocytopénie transitoire.

Des réactions allergiques, conduisant dans de rares cas à un choc anaphylactique, ont été rapportées.

Très rares:

Vascularite avec atteinte rénale transitoire et érythème polymorphe exsudatif.

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

Thiomersal :

Ce vaccin contient du thiomersal (un composé organomercurique) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité sont donc possibles (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 grippal, code ATC : J07BB02

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée sous « Circonstances exceptionnelles » à ce médicament.

L'Agence européenne du médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information qui sera disponible et si nécessaire, ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour.

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec les vaccins prototypes après administration de deux doses et avec Focetria (H1N1) après administration d'une seule dose à des adultes sains, incluant des personnes âgées. 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 : les données cliniques

sur l'immunogénicité, clinique, les données de tolérance et la réactogénicité obtenues avec les vaccins prototypes sont pertinents pour les vaccins pandémiques.

Les résultats d'immunogénicité avec une seule dose de 7,5 µg de vaccin pandémique Focetria (H1N1) d'un essai clinique en cours chez des sujets adultes et âgés sont reportés ci-dessous.

Le taux de séroprotection*, le taux séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA contre A/H1N1 chez les sujets adultes et âgés par l'inhibition de l'hémagglutination étaient :

Anticorps anti-HA	Adultes (18-60 ans)		Personnes âgées (> 60 years)	
	Total N=132	Séronégatif à l'inclusion N = 50	Total N=122	Séronégatif à l'inclusion N = 27
Taux de séroprotection (Jour 22)	96 % (95 % IC : 91-99)	98 % (95 % IC : 89-100)	72 % (95 % IC : 63-80)	56 % (95 % IC : 35-75)
GMR (Jour 22 à Jour 1)	18 (95 % IC : 13-24)	65 (95 % IC : 41-103)	4 (95 % IC : 3,12 - 5,13)	9,58 (95 % IC : 5,86-16)
Séroconversion ou Augmentation significative (Jour 22)	88 % (95 % IC : 81-93)	98 % (95 % IC : 89-100)	43 % (95 % IC : 34-52)	56 % (95 % IC : 35-75)

* mesuré par inhibition de l'hémagglutination

** moyenne géométrique des HI

Chez les personnes âgées, la proportion de sujets séronégatifs qui étaient séroprotégés à la suite d'une dose de Focetria était de 56%, alors que 77 % des sujets séropositifs montaient une séroprotection. Le taux de séroconversion chez les sujets séropositifs était de 39 %.

Un essai clinique a été mené sur un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 486 volontaires sains adultes. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004) (dosée à 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose), avec l'adjuvant MF59C.1 ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

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

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	41 % (IC à 95 % : 33-49)	86 % (IC à 95 % : 79-91)
Taux de séroconversion	39 % (IC à 95 % : 31-47)	85 % (IC à 95 % : 79-91)
Facteur de séroconversion**	2,42 (2,02-2,89)	7,85 (6,7-9,2)

* mesurées par SRH \geq 25 mm²

** rapports des moyennes géométriques de la SRH

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les sujets âgés de plus de 60 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	53 % (IC à 95 % : 42-64)	81 % (IC à 95 % : 71-89)
Taux de séroconversion	45 % (IC à 95 % : 34-56)	71 % (IC à 95 % : 60-81)
Facteur de séroconversion**	2,85 (2,22-3,66)	5,02 (3,91-6,45)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH

Les données disponibles sur la persistance des anticorps chez les personnes âgées immunisées avec le vaccin prototype H5N1 ont montré que jusqu'à 50 % des sujets étaient séroprotégés à six mois.

Réaction croisée de variants hautement pathogènes de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez des sujets de 18 ans et plus.

Des analyses d'immunogénicité ont été réalisées pour la grippe A/H5N1/turkey/Turkey/05 (NIBRG23 ; clade 2.2) par IH, SRH et MN et pour la grippe A/H5N1/Indonesia (clade 2.1) par IH et MN, sur des sérums collectés 3 semaines après la seconde vaccination (jour 43) et 3 semaines après le rappel (jour 223).

Dans les deux tranches d'âges, tous les tests utilisés ont montré que les réponses contre les souches hétérologues avaient fortement augmenté après l'administration de la dose de rappel avec le vaccin prototype quelle que soit la méthode utilisée.

- Etudes chez l'enfant

Un essai clinique a été mené avec un vaccin H5N1 associé à l'adjuvant MF59C.1 chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans. Deux doses de vaccin contenant la souche H5N1 (A/Vietnam/1194/2004), dosée à 7,5 µg d'hémagglutinine [HA]/dose, associée à l'adjuvant MF59C.1, ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	47 % (IC : 38-55)	100 % (IC : 97-100)
Taux de séroconversion	44 % (IC : 36-53)	98 % (IC : 95-100)
Facteur de séroconversion	2,67 (2,24-3,18)	16 (14-18)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) chez les enfants âgés de 3 à 8 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	54 % (IC : 44-65)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	56 % (IC : 45-66)	100 % (IC : 96-100)
Facteur de séroconversion	3,34 (2,74-4,06)	15 (13-17)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** mesurés par hémolyse radiale simple (SRH) pour les anticorps anti-HA contre la souche H5N1 A/Vietnam/1194/2004 chez les adolescents âgés de 9 à 17 ans ont été les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^{ème} dose
Taux de séroprotection	59 % (IC : 48-69)	100 % (IC : 96-100)
Taux de séroconversion	57 % (IC : 46-67)	99 % (IC : 94-100)
Facteur de séroconversion	3,87 (3,25-4,61)	14 (12-16)

* mesurées par SRH ≥ 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH [A6]

- Études complémentaires

Dans le cadre de deux études de recherche de doses, 78 adultes ont reçu un vaccin prototype associé à un adjuvant (H5N3 ou H9N2). Deux doses de vaccin contenant la souche H5N3 (A/Duck/Singapore/97) à 3 dosages différents (7,5 ; 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à trois semaines d'intervalle.

Les prélèvements sériques ont été testés contre la souche H5N3 d'origine, ainsi que contre un certain nombre d'isolats du H5N1.

Les réponses sérologiques observées par hémolyse radiale simple (SRH) ont montré qu'après deux injections de 7,5 µg, 100 % des sujets étaient séroprotégés et 100% avaient séroconverti. Il a également été trouvé que le vaccin avec adjuvant a induit des anticorps offrant une protection croisée contre les souches H5N1 isolées en 2003 et 2004, lesquelles présentent un certain niveau de dérive antigénique par rapport aux souches d'origine.

Deux doses de vaccin contenant la souche H9N2 (A/chicken/Hong Kong/97) à 3 dosages différents (3,75 ; 7,5 ; 15 et 30 µg HA/dose) ont été administrées à quatre semaines d'intervalle. Les réponses sérologiques observées en utilisant le test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ont montré que 92 % des sujets étaient séroprotégés et 75 % avaient séroconverti après deux injections de 7,5 µg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques obtenues avec le vaccin prototype (vaccin H5N1 avec adjuvant MF59C.1) et avec un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF59C.1, n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles d'efficacité, de toxicité à doses répétées et de toxicité pour la reproduction et le développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
 Chlorure de potassium,
 Phosphate monopotassique,
 Phosphate disodique dihydraté,
 Chlorure de magnésium hexahydraté,
 Chlorure de calcium dihydraté,
 Citrate de sodium,
 Acide citrique,
 Thiomersal,

Eau pour préparations injectables.

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

1 an.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5,0 ml en flacon de 10 doses (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle). Boîtes de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Agiter délicatement le flacon multidose chaque fois avant de prélever une dose (0,5 ml) du vaccin dans une seringue. Avant administration le vaccin prélevé doit être amené à température ambiante.

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

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. - Via Fiorentina, 1 – Sienne, Italie.

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

EU/1/07/385/004

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

2 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2009

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