

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

Les recommandations posologiques prennent en considération les données disponibles des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose de Focetria (H1N1) et des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu deux doses de la formulation de Focetria contenant l'hémagglutinine (HA) dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Selon les tranches d'âge, les données sont limitées (adultes de plus de 60 ans) ou inexistantes (enfants de moins de 6 mois) avec l'une ou l'autre formulation de Focetria comme détaillées aux rubriques 4.8 et 5.1.

Posologie :

Adultes (18-60 ans) :

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

Les données d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (H1N1) dans les études cliniques, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

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

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.

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après administration de Focetria dans les études cliniques, suggèrent qu'une seule dose unique pourrait être suffisante. Si une deuxième dose est administrée, un intervalle d'au moins trois semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

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).

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 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.

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

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression 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 sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'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 de Focetria (H1N1) avec un vaccin sous-unité grippal saisonnier sans adjuvant administré à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans n'ont pas suggéré d'interférence dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Focetria.

La réponse immunitaire aux antigènes saisonniers était satisfaisante.

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

La même étude a démontré que l'administration préalable de vaccins saisonniers avec ou sans adjuvant, chez l'adulte ou la personne âgée, n'interfère pas avec la réponse immunitaire à Focetria.

Par conséquent, les données indiquent que Focetria peut être co-administré avec des vaccins saisonniers sans adjuvant (par injections effectuées dans les bras opposés) .

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Focetria avec d'autres vaccins.

Si une co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être effectuées sur des membres différents. Il est à noter que les événements indésirables peuvent être intensifiés.

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

Essais cliniques avec Focetria (H1N1)

Les données préliminaires de sécurité après la première dose chez les enfants et les adolescents suggère un profil de sécurité comparable à celui rapporté avec la formulation du vaccin prototype H5N1. Les données préliminaires chez 93 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans ont montré que 67 % des sujets avaient rapporté au moins un événement indésirable de tout type dans la semaine suivant l'immunisation. Cinquante-huit pour cent des sujets ont rapporté des réactions locales au niveau du site d'injection ; 37 % ont reporté des réactions systémiques.

Essais cliniques avec le vaccin prototype H5N1

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.

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 études cliniques avec Focetria (H1N1) apportent actuellement :

- Des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une seule dose de Focetria (H1N1) à des enfants et des adolescents sains âgés de 9 à 17 ans et à des adultes sains, y compris des personnes âgées.

Les études cliniques dans lesquelles une formulation de Focetria contenant HA dérivé de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a été administrée au jour 1 et au jour 22 apportent:

- Des données de sécurité et d'immunogénicité chez des enfants et les adolescents sains, ages de 6 mois à 17 ans et chez les adultes, y compris des personnes âgées.

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 après une seule dose de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

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 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) (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

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA à H1N1 chez les enfants et des adolescents, mesurés par inhibition de l'hémagglutination (IH) après une seule dose de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps Anti-HA	Enfants et adolescents (9 -17 ans)	
	Total N=66 [^]	Séronégatif à la ligne de base N=34
Taux de séroprotection (Jour 22)	95 % (IC à 95 % : 87-99)	91 % (IC à 95 % : 76-98)
GMR (Jour 22 à Jour 1)	43 (IC à 95 % : 26-69)	79 (IC à 95 % : 45-140)
Séroconversion ou augmentation significative (Jour 22)	92 % (IC à 95 % : 83-97)	91 % (IC à 95 % : 76-98)

* mesuré par test HI

** ratios géométriques moyens de HI

[^] Des données complémentaires de la même étude seront disponibles.

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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

2 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2009

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

Les recommandations posologiques prennent en considération les données disponibles des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose de Focetria (H1N1) et des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu deux doses de la formulation de Focetria contenant l'hémagglutinine (HA) dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Selon les tranches d'âge, les données sont limitées (adultes de plus de 60 ans) ou inexistantes (enfants de moins de 6 mois) avec l'une ou l'autre formulation de Focetria comme détaillées aux rubriques 4.8 et 5.1.

Posologie :

Adultes (18-60 ans) :

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

Les données d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration de Focetria (H1N1) dans les études cliniques, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

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

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.

Les données d'immunogénicité obtenues à trois semaines après administration de Focetria dans les études cliniques, suggèrent qu'une seule dose unique pourrait être suffisante. Si une deuxième dose est administrée, un intervalle d'au moins trois semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

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 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).

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.

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

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression 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 sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'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 de Focetria (H1N1) avec un vaccin sous-unité grippal saisonnier sans adjuvant administré à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans n'ont pas suggéré d'interférence dans la réponse immunitaire vis-à-vis de Focetria.

La réponse immunitaire aux antigènes saisonniers était satisfaisante.

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

La même étude a démontré que l'administration préalable de vaccins saisonniers avec ou sans adjuvant, chez l'adulte ou la personne âgée, n'interfère pas avec la réponse immunitaire à Focetria.

Par conséquent, les données indiquent que Focetria peut être co-administré avec des vaccins saisonniers sans adjuvant (par injections effectuées dans les bras opposés).

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Focetria avec d'autres vaccins.

Si une co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être effectuées sur des membres différents. Il est à noter que les événements indésirables peuvent être intensifiés.

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

Fréquent : 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

Essais cliniques avec Focetria (H1N1)

Les données préliminaires de sécurité après la première dose chez les enfants et les adolescents suggère un profil de sécurité comparable à celui rapporté avec la formulation du vaccin prototype H5N1. Les données préliminaires chez 93 enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans ont montré que 67 % des sujets avaient rapporté au moins un événement indésirable de tout type dans la semaine suivant l'immunisation. Cinquante-huit pour cent des sujets ont rapporté des réactions locales au niveau du site d'injection ; 37 % ont reporté des réactions systémiques.

Essais cliniques avec le vaccin prototype H5N1

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.

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.

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 études cliniques avec Focetria (H1N1) apportent actuellement :

- Des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une seule dose de Focetria (H1N1) à des enfants et des adolescents sains âgés de 9 à 17 ans et chez des adultes sains, y compris des personnes âgées.

Les études cliniques dans lesquelles une formulation de Focetria contenant HA dérivé de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) a été administrée au jour 1 et au jour 22 apportent:

- Des données de sécurité et d'immunogénicité chez des enfants et les adolescents sains, ages de 6 mois à 17 ans et à les adultes, y compris des personnes âgées.

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 après une seule dose de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

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 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) (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

Le taux de séroprotection*, le taux de séroconversion* et le facteur de séroconversion** pour l'anticorps anti-HA à H1N1 chez les enfants et des adolescents, mesurés par inhibition de l'hémagglutination (IH) après une seule dose de 7,5 µg de Focetria ont été les suivants :

Anticorps Anti-HA	Enfants et adolescents (9 -17 ans)	
	Total N=66 [^]	Séronégatif à la ligne de base N=34
Taux de séroprotection (Jour 22)	95 % (IC à 95 % : 87-99)	91 % (IC à 95 % : 76-98)
GMR (Jour 22 à Jour 1)	43 (IC à 95 % : 26-69)	79 (IC à 95 % : 45-140)
Séroconversion ou augmentation significative (Jour 22)	92 % (IC à 95 % : 83-97)	91 % (IC à 95 % : 76-98)

* mesuré par test HI

** ratios géométriques moyens de HI

[^] Des données complémentaires de la même étude seront disponibles.

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 \geq 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 \geq 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 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 \geq 25 mm²

** rapport des moyennes géométriques de la SRH.

- 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 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,
Citrates 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. Le vaccin doit être amené à température ambiante avant l'utilisation.

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/1/07/385/004

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

2 mai 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2009

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS 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. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

(Fabricant responsable des récoltes en masse du vaccin monovalent, avant filtration finale) :

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1 – 53100 Sienne

Italie

(Fabricant responsable de la filtration finale des récoltes en masse du vaccin monovalent) :

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)

Italie

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)

Italie

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.

Focetria ne peut être commercialisé que dans le cas où une pandémie grippale a été déclarée officiellement par l'OMS/UE, à la condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Focetria tienne compte comme il se doit de la souche pandémique officiellement déclarée.

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

- Le titulaire de l'AMM devra se mettre d'accord avec les états membres sur des mesures facilitant l'identification et la traçabilité du vaccin pandémique A/H1N1 administré à chaque sujet afin de minimiser les erreurs liées aux 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 de l'AMM devra se mettre d'accord avec les états 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 Focetria.
- 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.
 - 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 la marque, le fabricant du vaccin et le numéro de lot, pour faciliter l'évaluation et l'identification du vaccin administré à chaque sujet.
- 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/EC modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'état ou un laboratoire désigné à cet effet.

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance tel que décrit dans la version 1.3 (datée du 18 septembre 2008) présentée dans le module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est en place et opérationnel avant que le produit soit mis sur le marché et pendant toute la durée d'utilisation du produit.

Soumission des PSUR pendant la pandémie grippale :

Durant une pandémie, la fréquence de soumission des rapports périodiques internationaux de pharmacovigilance (PSURs) décrite dans l'article 24 de la réglementation n°726/2004 de la CE 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 sont attendus. Une telle situation nécessite une notification rapide des informations relatives à la tolérance car elles peuvent avoir des implications de la plus haute importance en terme de 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 la protection de la population à vacciner. Le titulaire de l'AMM devra transmettre sur une base mensuelle une mise à jour périodique simplifiée dont le format et le contenu seront tels que définis dans les recommandations du CHMP concernant le Plan de Pharmacovigilance en tant que partie intégrante du Système de Gestion des Risques qui sera soumis avec la demande d'autorisation de mise sur le marché pour un vaccin contre la grippe pandémique (EMEA/359381/2009) et avec toute mise à jour consécutive.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'AMM s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires telles qu'elles sont décrites dans le plan de pharmacovigilance comme convenu dans la version RMPv1.3 (datée du 18 septembre 2009) du système de gestion des risques (SGR) présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché et toutes les mises à jour consécutives du système de gestion des risques convenues 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 d'études suivant, selon le calendrier indiqué. Les résultats serviront de base pour la réévaluation continue du rapport bénéfices/risques.

Clinique	<p>Le titulaire de l'AMM s'engage à fournir des rapports abrégés pour les études suivantes réalisées sur des adultes :</p> <p>Données relatives à la tolérance et l'immunogénicité :</p> <p>Étude V111_02 - après la dose 2</p> <p>Étude V111_04 : - après la dose 2</p>	<p>07 décembre 2009 11 janvier 2010</p>
Clinique	<p>Le titulaire de l'AMM s'engage à fournir les rapports abrégés suivants concernant l'étude suivante réalisée sur l'enfant :</p> <p>Données relatives à la tolérance et l'immunogénicité :</p> <p>Étude V111_03 - après la dose 1 cohortes 1 & 2 (enfants de 3 à 17 ans) - après le jour 2 cohortes 1 & 2 (enfants de 3 à 17 ans)</p> <p>- après la dose 1 cohortes 3 & 4 (enfants de 6 à 35 mois) - après la dose 2 cohortes 3 & 4 (enfants de 6 à 35 mois)</p>	<p>15 décembre 2009 29 janvier 2010</p> <p>29 janvier 2010 22 février 2010</p>
Clinique	<p>Le titulaire de l'AMM s'engage à fournir les résultats de l'étude d'efficacité.</p>	<p>Résultats de l'étude à fournir dans les deux semaines de disponibilité.</p>
Pharmacovigilance	<p>Le titulaire de l'AMM soumettra les résultats de l'étude de cohorte prospective sur la sécurité chez au moins 9 000 sujets dans différentes tranches d'âge incluant des sujets immunodéprimés, conformément au protocole soumis avec le système de gestion de risques. Les analyses des effets observés / attendus seront réalisées.</p>	<p>Les résultats intermédiaires et finals seront soumis conformément au protocole.</p>
Pharmacovigilance	<p>Le titulaire s'engage à fournir les résultats d'une étude issue d'un registre de grossesses.</p>	<p>Résultats devant être fournis dans le PSUR simplifié.</p>

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EN CARTON POUR SERINGUES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

Une dose de 0,5 ml contient : Composants actifs : Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivés sur œufs, avec adjuvant MF59C.1, de la souche :

A/California/7/2009 (H1N1)v souche analogue (X-181) 7,5 microgrammes
d'hémagglutinine

Adjuvant : huile de MF59C.1 en émulsion aqueuse contenant du squalène, comme phase huileuse, stabilisé par du polysorbate 80 et du trioléate de sorbitan dans un tampon citrate.

3. 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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

1 seringue préremplie unidosée de 0,5 ml
10 seringues préremplies unidosées de 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Avertissement : ne pas injecter par voie intravasculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter délicatement avant emploi.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À 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

Éliminer conformément aux exigences locales.

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

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

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

EU/1/07/385/001
EU/1/07/385/002

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

BOITE EN CARTON POUR FLACON DE 10 DOSES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

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

Une dose de 0,5 ml contient : Composants actifs : Antigènes de surface du virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase), cultivés sur œufs, avec adjuvant MF59C.1, de la souche :

A/California/7/2009 (H1N1)v souche analogue (X-181) 7,5 microgrammes
d'hémagglutinine

Adjuvant : huile de MF59C.1 en émulsion aqueuse contenant du squalène, comme phase huileuse, stabilisé par du polysorbate 80 et du trioléate de sorbitan dans un tampon citrate.

3. 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.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

Flacons
10 x 10 doses de 0,5 ml de vaccin (5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A administrer par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

Avertissement : ne pas injecter par voie intravasculaire.

Lire la notice avant utilisation.

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agiter délicatement avant emploi.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. À 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

Éliminer conformément aux exigences locales.

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

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

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

EU/1/07/385/004

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**

ETIQUETTE POUR SERINGUE

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

Focetria suspension injectable
Vaccin grippal pandémique
Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter avant emploi.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,5 ml

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.
Novartis V&D S.r.l.

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

ETIQUETTE POUR FLACON DE 10 DOSES

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

Focetria suspension injectable
Vaccin grippal pandémique
Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Agiter délicatement avant emploi.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Flacon multidose (5 ml)

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.
Novartis V&D S.r.l.

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Focetria, suspension injectable

Vaccin grippal pandémique (H1N1) (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

Pour la mise à jour la plus récente de ces informations, merci de consulter le site internet de l'agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.emea.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 toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou 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 Focetria et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Focetria
3. Comment est administré Focetria
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Focetria
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE FOCETRIA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Focetria 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) produit sa propre protection (anticorps) contre la maladie. Aucun des composants contenus dans ce vaccin ne peut provoquer la grippe.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR FOCETRIA

Vous ne devez pas recevoir Focetria :

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants de Focetria (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, kanamycine et sulfate de néomycine (antibiotiques) ou bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB). 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 infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin.

Faites attention avec Focetria :

- si vous avez présenté une réaction allergique autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital à un composant contenu du vaccin, au thiomersal (uniquement pour la présentation multidose) à l'œuf et aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde, à la

kanamycine et au sulfate de néomycine (antibiotiques) ou au bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB), (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 Focetria.

- si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Focetria, les résultats de ces tests pourraient être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Focetria.

Dans tous les cas, **PARLEZ-EN A VOTRE MÉDECIN OU INFIRMIER/ÈRE** car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

Veillez informer votre médecin ou votre infirmière si vous avez un saignement ou si vous faites facilement des ecchymoses.

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.

Focetria peut être administré en même temps que certains vaccins contre la grippe saisonnière sans adjuvant par injections effectuées dans membres opposés.

Il n'existe pas de données sur l'administration de Focetria 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 de tels cas, 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 pensez l'être ou bien si vous envisagez de l'être. Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous devez recevoir Focetria. 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.

Information importante concernant certains composants de Focetria

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) et moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose de 0,5 ml, en d'autres termes, il est essentiellement exempt de sodium et de potassium.

3. COMMENT RECEVREZ-VOUS FOCETRIA

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 :

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

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

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

Personnes âgées :

Un dose (0,5 ml) du vaccin et une deuxième dose de 0,5 ml au moins trois semaines plus tard.

Enfant et adolescent âgés de 9 à 17 ans :

Vous ou votre enfant recevrez une dose de 0,5 ml de vaccin.

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

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

Enfant âgés de 6 mois à 8 ans :

Vous ou votre enfant recevrez une dose de 0,5 ml de vaccin et une deuxième dose de 0,5 ml au moins trois semaines plus tard.

Enfant âgés de moins de 6 mois :

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

Lorsque Focetria est administré en première dose, il est recommandé d'utiliser Focetria (et non pas un autre vaccin contre H1N1) soit terminer le schéma de vaccination.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

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

Des réactions allergiques, conduisant dans de rares cas à un choc, peuvent survenir suite à la vaccination. Les médecins connaissent ce risque et disposent de traitements d'urgence pour réagir face à ces situations.

Dans les études cliniques avec le vaccin, la plupart des effets indésirables a été de nature modérée et de courte durée. Les effets indésirables sont généralement semblables à ceux observés avec le vaccin grippal saisonnier.

La fréquence des effets indésirables mentionnés 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 mentionnés ci-dessous sont survenus avec Focetria dans des études cliniques menées sur l'adulte, y compris le sujet âgé :

Très fréquents :

Douleur, induration de la peau au site d'injection, rougeur au site d'injection, gonflement au site d'injection, douleurs musculaires, maux de tête, sueur, fatigue, malaise, et frissons.

Fréquent :

Ecchymoses au site d'injection, fièvre et nausées .

Peu fréquent :

Symptômes analogues à ceux de la grippe

Rare :

Convulsion, yeux gonflés et anaphylaxie

Ces effets secondaires disparaissent généralement sans traitement en 1 à 2 jours. S'ils persistent, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN.

Effets secondaires observés chez l'enfant lors d'études cliniques

Une étude clinique a été menée avec un vaccin similaire chez l'enfant. Les effets indésirables rapportés très fréquemment chez les enfants de 6 mois à 36 mois par dose ont été l'irritabilité, des pleurs inhabituels, une somnolence, des diarrhées et une modification du comportement alimentaire. Chez l'enfant, les effets généraux très fréquents ont été des maux de tête, de la fatigue. Parmi les adolescents, les effets très fréquents ont été : malaise (sensation de ne pas se sentir très bien en général), des douleurs, des maux de tête, de la fatigue, de la transpiration, des nausées et des frissons.

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 Focetria.

Peu fréquent :

Réactions cutanées généralisées, incluant une urticaire.

Rare:

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 connaissent ce risque et disposent de traitements d'urgence pour réagir face à ces situations, crises, douleurs poignardantes ou battantes le long d'un ou de plusieurs nerfs, basse numération plaquettaire qui peut entraîner des saignements ou des échymoses.

Très rares :

Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant se traduire par des éruptions cutanées, des douleurs articulaires et des 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 se produit, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER FOCETRIA

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

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

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

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

Ne pas congeler.

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 SUPPLEMENTAIRES

Que contient Focetria

- Substance active :
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

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

- Adjuvant :
Le vaccin contient un « adjuvant » (MF59C.1) pour stimuler une meilleure réponse. MF59C.1 est une émulsion huile/eau contenant 9,75 mg de squalène, 1,175 mg de polysorbate 80 et 1,175 mg du trioléate de sorbitan dans un tampon citrate. Les quantités sont exprimées pour une dose de vaccin de 0,5 ml.
- Autres composants :
Les autres composants sont : thiomersal (flacon multidose uniquement), chlorure de sodium, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, phosphate disodique dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, citrate de sodium, acide citrique et eau pour préparations injectables.

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

Focetria est un liquide blanc laiteux.

Il est fourni en tant que :

- Seringue prête à l'emploi contenant une dose unique de 0,5 ml, injectable ;
- Flacon contenant dix doses de 0,5 ml chacune, injectables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina, 1 – Sienne

Italie.

Fabricant

Novartis Vaccines et Diagnostics S.r.l.

Loc. Bellaria

53018 Rosia

Sovicille (SI)

Italie.

Les informations suivantes sont uniquement destinées aux médecins ou aux professionnels de santé :

Instructions pour l'administration du vaccin :

Seringue prête à l'emploi contenant une dose unique de 0,5 ml, injectable :

Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation. Agitez délicatement avant l'emploi.

Flacon contenant dix doses de 0,5 ml chacune, injectables :

Agitez 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 .

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 11/2009.

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

L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera régulièrement toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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