

Pandemrix®

Vaccin pandémique contre le virus de l'influenza (H1N1)

Toutes les informations contenues dans l'information professionnelle ont été imprimées avant l'autorisation afin de permettre la disponibilité du vaccin. Pour lire les informations actualisées, veuillez consulter le site internet de Swissmedic : <http://www.swissmedic.ch>.

Composition

Principe actif :

«Split virion» – Vaccin de l'influenza d'une souche d'agent pathogène à potentiel pandémique, inactivé, contenant l'antigène* correspondant à :

- A/California/7/2009 (H1N1) avec adjuvant AS03**

* Cultivé sur des œufs de poule

** L'adjuvant protégé par brevet AS03 de GlaxoSmithKline se compose de squalène (10,69 mg), de DL-tocophérol (11,86 mg) et de polysorbate 80 (4,86 mg).

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et aux directives de l'UE concernant les préparations pandémiques.

Excipients :

Polysorbate 80, octoxynol 10, thiomersal (5 µg par dose unitaire), chlorure de sodium, hydrogénophosphate disodique, dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de potassium, chlorure de magnésium.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Emulsion (adjuvant) et suspension (antigène) pour injection.

La suspension est un liquide incolore, légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

La dose de vaccin reconstitué (0,5 ml) contient :

A/California/7/2009 (H1N1)

3,75 µg***

*** Hémagglutinine

Indications / possibilités d'emploi

Prévention des infections à virus influenza provenant de la souche A/California/7/2009 (H1N1) chez les adultes 18 – 60 ans, en cas de situation déclarée officiellement pandémique. Pandemrix devra être utilisé conformément aux recommandations officielles de l'Office fédéral de la santé publique (cf. «Posologie/mode d'emploi» et «Propriétés/Effets»).

Des études portant sur la souche actuelle A/California/7/2009 (H1N1) sont en cours actuellement.

Veillez lire les informations actualisées sur la situation des études disponibles sur la page d'accueil de Swissmedic.

Posologie / mode d'emploi

Pour le moment, il n'existe que des données cliniques limitées avec une formulation provisoire de Pandemrix (H1N1) avec une teneur élevée en antigènes chez des sujets sains âgés de 18 à 60 ans (cf. « Propriété/effets »).

Pour les personnes de plus de 60 ans, les enfants, les adolescents et les femmes enceintes, il n'existe pas encore de données cliniques. La décision d'administrer Pandemrix devra donc être prise conformément aux recommandations officielles de l'Office fédéral de la santé publique.

Les recommandations posologiques mentionnées ci-dessous sont fondées sur :

- des données de sécurité et d'immunogénicité après administration à des sujets sains de 18 à 60 ans, aux jours 0 et 21, de deux doses de vaccin contenant l'adjuvant AS03 avec 3,75 µg d'hémagglutinine des virus de la grippe aviaire A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ou A/Indonesia/5/2005 (H5N1)(cf. « Propriétés/effets »).
- des données très limitées d'immunogénicité obtenues trois semaines après l'administration d'une seule dose d'une formulation provisoire de Pandemrix (H1N1) avec un dosage différent chez des adultes sains de 18 à 60 ans (cf. « Propriétés/effets »).

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire.

Adultes de 18 à 60 ans :

1 dose de 0,5 ml à un moment déterminé.

Une seconde dose doit être administrée au plus tôt trois semaines après la 1^{ère} injection pour obtenir une efficacité maximale.

Les premières données préliminaires issues de l'administration de Pandemrix chez un nombre limité de personnes suggèrent qu'une seule dose de vaccin, après application unique pourrait, chez l'adulte sain, entraîner une réaction d'immunité suffisante (cf. « Propriétés/effets »).

Veillez lire les informations actualisées sur la situation des études disponibles sur la page d'accueil de Swissmedic.

Personnes >61 ans :

Pour les personnes de plus de 61 ans, il n'existe pas encore de données.

Veillez lire les informations actualisées sur la situation des études disponibles sur la page d'accueil de Swissmedic.

Enfants :

Pour les enfants et les adolescents, il n'existe pas encore de données.

Veillez lire les informations actualisées sur la situation des études disponibles sur la page d'accueil de Swissmedic. (cf. « Effets indésirables » et « Propriétés/effets »).

Femmes enceintes :

On ne dispose pas d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de Pandemrix et de l'adjuvant AS03 qu'il contient chez la femme enceinte.

Veillez lire les informations actualisées sur la situation des études disponibles sur la page d'accueil de Swissmedic (cf. « Effets indésirables » et « Propriétés/effets »).

Contre-indications

Antécédents de réaction anaphylactique (c'est-à-dire un état potentiellement fatal) contre l'un des composants ou contre des traces de résidus (p. ex. résidus d'œufs, par exemple d'albumine d'œuf, sulfate de gentamycine, thiomersal, formaldéhyde, déoxycholate de sodium). Si la vaccination avec le vaccin pandémique est jugée

nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être disponible immédiatement en cas de besoin.

Mises en garde et précautions

Une prudence particulière est de rigueur lors de l'administration à des patients présentant une hypersensibilité connue (autres que des réactions anaphylactiques) au principe actif ou à l'un des excipients, ainsi qu'au thiomersal ou à d'autres résidus, p. ex. des résidus d'œufs, tels qu'albumine, sulfate de gentamycine, formaldéhyde, déoxycholate de sodium.

Comme avec tous les vaccins injectables, on veillera à garantir un traitement médical et une surveillance appropriée pour les rares cas de réaction anaphylactique faisant suite à l'administration du vaccin.

Si la situation pandémique le permet, la vaccination sera reportée en cas d'affection fébrile grave ou d'infection aiguë.

Le vaccin pandémique ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

Il n'existe pas de données sur l'administration sous-cutanée du vaccin contre la grippe pandémique adjuvanté avec AS03. Le médecin traitant doit donc peser soigneusement le rapport bénéfice/risque de l'administration du vaccin pandémique à des personnes présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation en cas de contre-indication à l'injection intramusculaire.

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

La réponse immunitaire 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 (cf. « Propriétés/effets »).

Il n'y a pas de données de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'échanger Pandemrix avec d'autres vaccins pandémiques A/H1N1.

Signalement d'effets indésirables supposés

Il convient de demander aux personnes vaccinées de transmettre tout effet indésirable supposé du vaccin pandémique A/H1N1 à un professionnel. Les effets

indésirables graves ou les effets indésirables non mentionnés dans l'information professionnelle doivent être transmis à Swissmedic par les médecins ou les pharmaciens par le biais de la base de données en ligne PaniFlow.

Lien vers PaniFlow : <https://tools.who-umc.org/paniflow/>.

Interactions

Il n'existe pas de données sur la co-administration de Pandemrix avec d'autres vaccins. Pandemrix ne doit donc pas être administré simultanément à d'autres vaccins. Cependant, si la co-administration avec un autre vaccin est indiquée, 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. Ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination. Le diagnostic définitif de VIH-1, d'hépatite C ou d'infection par HTLV-1 doit donc être confirmé par le résultat positif d'un deuxième test spécifique au virus (par ex. Western Blot ou Immunoblot).

Grossesse/allaitement

Des études cliniques contrôlées sur l'utilisation de Pandemrix et de l'adjuvant AS03 qu'il contient chez la femme enceinte ne sont pas disponibles. Les données précliniques avec le vaccin monovalent prépandémique H5N1 comportant l'adjuvant AS03 ne donnent pas de résultats critiques (cf. « Données précliniques »).

Le rapport bénéfice-risque doit donc être soigneusement pesé par le médecin traitant lors de l'application pendant la grossesse et l'allaitement, tout en tenant compte de la recommandation officielle de vaccination par l'Office fédéral de la santé publique.

Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines

Il n'existe pas de données sur l'effet de Pandemrix ou du vaccin prépandémique H5N1 présentant une formulation analogue sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Certains des effets mentionnés ci-dessous dans la rubrique «Effets indésirables» peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

- Etudes cliniques :

Les études sur la souche actuelle A/California/7/2009 (H1N1) sont en cours. Les résultats ne sont pas encore disponibles.

Des études cliniques ont évalué l'incidence des événements indésirables chez approximativement 5'000 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu une formulation analogue du vaccin A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) contenant au moins 3,8 µg d'hémagglutinine et l'adjuvant AS03.

Les effets indésirables rapportés sont caractérisés par leur fréquence d'apparition comme suit:

<i>Très fréquent :</i>	($\geq 1/10$)
<i>Fréquent :</i>	($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
<i>Occasionnel :</i>	($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$)
<i>Rare :</i>	($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$)
<i>Très rare :</i>	($< 1/10'000$)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : lymphadénopathie.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalée (30,4%).

Occasionnel : sensations de vertige, somnolence, paresthésie.

Affections psychiatriques

Occasionnel : insomnie.

Affections gastro-intestinales

Occasionnel : symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : augmentation de la sudation (10,8%).

Fréquent : ecchymose au site d'injection.

Occasionnel : prurit, éruption cutanée.

Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Très fréquent : myalgie (25,5%), arthralgie (14,7%).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur (82,4%), rougeur (13,7%), gonflement (11,8%) et induration au site d'injection (17,6%), abattement (32,4%), frissons (11,8%), fièvre (10,2%).

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

Occasionnel : malaise.

Une étude clinique a par ailleurs évalué la réactogénicité et l'efficacité chez des enfants de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu un vaccin avec une formulation analogue avec la souche grippale H5N1 A/Vietnam/1194/2004. Ils ont reçu soit une pleine dose, soit une demi-dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 µg d'hémagglutinine. Les fréquences par dose des effets indésirables observés chez les enfants ayant reçu une pleine dose étaient plus élevées que celles observées pour les enfants ayant reçu une demi-dose, excepté pour la rougeur dans la tranche d'âge de 6 à 9 ans. Les fréquences des effets indésirables de la dose entière étaient les suivantes :

Effets indésirables par dose	3 à 5 ans	6 à 9 ans
Induration	18,6%	12,2%
Douleurs	62,9%	73,5%
Rougeurs	19,6%	6,1%
Gonflement	24,7%	20,4%
Fièvre (>38 °C)	6,2%	10,2%
Fièvre (>39 °C)		
- Fréquence par dose	5,2%	7,1%
- Fréquence par personne	10,2%	14,3%
Somnolence	13,4%	ND
Irritabilité	18,6%	ND
Perte d'appétit	16,5%	ND
Frissons	12,4%	14,3%

ND = non disponible

Dans cette étude, on a observé un cas d'hépatite auto-immune et un cas d'uvéïte après vaccination avec un vaccin contenant l'adjuvant AS03, tandis que dans le groupe avec Fluarix, aucun cas d'hépatite auto-immune n'a été observé. Ces effets indésirables ont été observés pendant la période comportant l'administration du vaccin, mais un lien de causalité avec l'administration du vaccin n'est pas établi.

Lors des études cliniques conduites sur plus de 10'000 sujets avec les vaccins pré-pandémiques contre la grippe H5N1 de production européenne et canadienne, les manifestations uniques suivantes d'effets indésirables jugés intéressants, comme la manifestation d'une maladie chronique ou de maladies auto-immunes, ont été observées :

Troubles endocriniens

Morbus Basedow (1 cas).

Affections oculaires

Uvéïte (2 cas).

Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Polymyalgie rhumatoïde (4 cas), sclérodermie (1 cas).

Affections du système nerveux

Paralysie faciale (4 cas), névrite (1 cas), paralysie du 4^{ème} nerf du visage (1 cas).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Erythème noueux (1 cas), psoriasis (2 cas).

Affection du foie et de la vésicule biliaire

Hépatite auto-immune (2 cas).

Ces effets indésirables ont été observés pendant la période comportant l'administration du vaccin, mais un lien de causalité avec l'administration du vaccin n'est pas établi.

Dans les groupes de comparaison environ 3 fois plus petits (placebo ou vaccin contre la grippe saisonnière Fluarix), les effets indésirables d'intérêt ci-dessous ont été observés pendant la même période :

Troubles endocriniens

Diabète de type 1 (1 cas)

Affections du système nerveux

Myasthénie oculaire (1 cas).

Dans le cadre d'une petite étude menée sur 152 sujets âgés de plus de 60 ans avec un vaccin de composition analogue avec la souche vaccinale H5N1

A/Vietnam/1194/2004, les manifestations uniques suivantes de graves effets indésirables jugés intéressants ont été observées. Des doses adultes en partie simples et doubles étaient étudiées.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombopénie induite par le médicament (1 cas).

Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Périarthrite (1 cas).

Affections du système nerveux

Hypoesthésie (1 cas), paresthésie (1 cas).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Sclérodermie (1 cas).

Ces effets indésirables ont été observés pendant la période comportant l'administration du vaccin, mais un lien de causalité avec l'administration du vaccin n'est pas établi.

- Surveillance après la mise sur le marché :

On ne dispose d'aucun rapport d'expérience pratique après administration du vaccin pandémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la mise sur le marché des vaccins saisonniers trivalents :

Occasionnels ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$):

Réactions cutanées généralisées y compris prurit, urticaire et éruptions cutanées non spécifiques.

Rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$):

Névralgies, paresthésies, convulsions, thrombopénie transitoire.

On a signalé des réactions allergiques ayant conduit dans de rares cas à un état de choc.

Très rares ($< 1/10'000$):

Vasculite avec participation rénale passagère.

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

Ce vaccin contient, par dose individuelle, 5 μ g de thiomersal (une molécule organomercurée) comme agent de conservation, si bien qu'il peut provoquer des réactions de sensibilisation (cf. «Mises en garde et précautions»).

Surdosage

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage.

Propriétés / Effets

Code ATC : J07BB02

Cette rubrique décrit l'expérience clinique avec des vaccins analogues avec deux souches de grippe aviaire H5N1 (H5N1 A/Vietnam/1194/2004 et H5N1 A/Indonesia/5/2005) ainsi que les premières données avec une formulation de Pandemrix (H1N1 A/California//2009) à l'étude après administration d'une seule dose à des adultes sains de 18 à 60 ans.

Des études cliniques ont évalué l'immunogénicité de différentes formulations de vaccins (A/H5N1) avec et sans adjuvant AS03 chez des sujets âgés de 18 à 60 ans. La majorité de ces sujets n'avait pas d'anticorps A/H5N1 détectables dans le test d'inhibition de l'hémagglutination avant l'administration du vaccin contre la grippe A/H5N1.

Réponse immunitaire après administration d'une formulation d'étude de Pandemrix (H1N1) chez les adultes de 18 à 60 ans :

Les études sur la souche actuelle A/California/7/2009 (H1N1) sont en cours.

Dans une première étude clinique évaluant l'immunogénicité du vaccin adjuvanté avec AS03 contenant 5,25 µg HA avec adjuvant AS03 respectivement 21 µg HA sans adjuvant AS03 de la souche A/California/7/2009 (H1N1)v-like chez un petit nombre de sujets âgés de 18 à 60 ans, les réponses en anticorps anti-HA ont été les suivantes :

Anticorps anti-HA contre la souche H1N1 A/California/7/2009v-like				
	5,25 µg HA+AS03		21 µg HA sans AS03	
	Avant la vaccination	21 jours après la première dose	Avant la vaccination	21 jours après la première dose
	N = 64	N = 62	N = 66	N = 66
Taux de séroprotection* ¹⁾	10,9%	98,4%	15,2%	97,0%
Taux de séroconversion ²⁾	-	98,4%	-	95,5%
Facteur de séroconversion ³⁾	-	41,4	-	41,4

* Anti-HA ≥ 1:40

- 1) Taux de séroprotection (SPR) : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40;
- 2) Taux de séroconversion (SCR) : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination \geq 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 après la vaccination;
- 3) Facteur de séroconversion (SCF) : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) avant et après la vaccination.

Dans cette première étude provisoire, de nombreux sujets disposaient par ailleurs des anticorps contre la souche H1N1 A/California/7/2009 avant la vaccination :

Groupes d'âge	Nombre de sujets séropositifs avant la vaccination par groupe d'âge	% de sujets séropositifs avant la vaccination par groupe d'âge
18-40 ans	29	44,6%
41-60 ans	23	35,4%
41-50 ans	14	41,1%
51-60 ans	9	29%

Ces premières données concernant le vaccin A/H1N1 suggèrent qu'une seule dose chez un adulte sain peut entraîner une réponse immunitaire suffisante.

Efficacité clinique de la souche vaccinale H5N1 A/Vietnam/1194/2004 chez les adultes de 18 à 60 ans :

L'immunogénicité du vaccin contre l'influenza A (H5N1) avec la souche A/Vietnam/1194/2004 a été examinée dans deux études cliniques.

Dans une étude sur la consistance des charges, plus de 900 sujets non immunisés de 18 à 60 ans ont reçu 3,75 μ g HA/AS03 dans 0,5 ml aux jours 0 et 21. 21 jours après la première et après la deuxième dose de vaccin, les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion pour les anticorps anti-HA étaient les suivants :

Anticorps anti-HA-contre H5N1 A/ Vietnam/1194/2004	21 jours après la première dose N = 925	21 jours après la deuxième dose (= jour 42) N = 924	Jour 180
Taux de séroprotection* ¹⁾	44,5%	94,3%	40,2% - 37,1%

Taux de séroconversion ²⁾	42,5%	93,7%	37,8% - 34,4%
Facteur de séroconversion ³⁾	4,1	39,8	3,3 – 3,6

* Anti-HA \geq 1:40

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

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

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

21 jours après l'administration de la deuxième dose, 96,0% des sujets présentaient des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4.

Au jour 42, 97,8% des sujets présentaient un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1:80.

Dans une étude sur la détermination des doses, 50 sujets de 18 à 60 ans ont reçu 3,75 μ g d'hémagglutinine avec AS03 par 1 ml aux jours 0 et 21.

Au jour 42 (21 jours après la deuxième dose de vaccin) et au jour 180 (persistance), les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion pour les anticorps antihémagglutinine (anti-HA) étaient les suivants :

Anticorps anti-HA-contre H5N1 A/ Vietnam/1194/2004	21 jours après la première dose N = 50	21 jours après la deuxième dose (= jour 42) N = 50	Jour 180
Taux de séroprotection ^{*1)}	26%	84%	54%
Taux de séroconversion ²⁾	24%	82%	52%
Facteur de séroconversion ³⁾	2,4	27,9	4,4

* Anti-HA \geq 1:40

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

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

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

Des titres sériques en anticorps neutralisants multipliés par 4 ont été observés chez 85,7% des sujets au jour 42 et chez 72% des sujets au jour 180.

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) :

- Adultes de 18 à 60 ans :

Les deux études ont révélé que le vaccin étudié H5N1 A/Vietnam/1194/2004 dispose partiellement de la capacité à induire une réponse immunitaire croisée contre des variantes de la souche vaccinale.

Dans l'étude sur la consistance des charges, 21 jours après la deuxième dose, les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion pour les anticorps antihémagglutinine (anti-HA) contre la souche virale H5N1 A/Indonesia/5/2005 étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	H5N1 A/Indonesia/5/2005 21 jours après la première dose N = 933	H5N1 A/Indonesia/5/2005 21 jours après la deuxième dose (= jour 42) N = 924	H5N1 A/Indonesia/5/2005 jour 180 N= 663
Taux de séroprotection* ¹⁾	2,9%	50,2%	3,5% - 0,2%
Taux de séroconversion ²⁾	2,6%	50,2%	3,5% - 1,7%
Facteur de séroconversion ³⁾	1,9	4,9	1,3 – 1,2

* Anti-HA \geq 1:40

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

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

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

Au jour 42, 91,4% des sujets présentaient une augmentation d'un facteur 4 des titres sériques d'anticorps neutralisants.

Dans l'étude sur la détermination des doses, 21 jours après la deuxième dose (=42 jours après le début de la vaccination), les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion contre H5N1 étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	A/Indonesia/5/2005 N = 50		A/Anhui/01/2005 N = 20		A/Turkey/Turkey/1/2005 N = 20	
	Jour 42	Jour 180	Jour 42	Jour 180	Jour 42	Jour 180

Taux de séroprotection* ¹⁾	20,0%	0,0%	35,0%	0,0%	60,0%	5,0%
Taux de séroconversion ²⁾	20,0%	0,0%	35,0%	0,0%	60,0%	5,0%
Facteur de séroconversion ³⁾	2,0	1,1	3,4	1,1	4,7	1,5

* Anti-HA \geq 1:40

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

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

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

21 jours après la deuxième dose, on a observé une augmentation d'un facteur 4 des titres sériques d'anticorps neutralisants contre la souche A/Indonesia/5/2005 chez 77,1% des sujets, contre A/Anhui/01/2005 chez 75,0% des sujets et contre A/Turkey/Turkey/1/2005 chez 85,0% des sujets.

Efficacité clinique de la souche vaccinale A/Indonesia/5/2005-(H5N1) chez les adultes de 18 à 64 ans :

L'immunogénicité du vaccin contre l'influenza A (H5N1) avec la souche A/Indonesia/5/2005 (H5N1) issue de deux sites de production a été examinée dans le cadre d'une étude de détermination de la dose de l'adjuvant AS03. Dans cette étude, 140 sujets de 18 à 64 ans ont reçu, aux jours 0 et 21, le vaccin avec une pleine dose d'AS03 et avec l'antigène vaccinal européen. Un groupe de taille équivalente (N = 144) a également reçu une pleine dose d'AS03, mais avec l'antigène vaccinal de production canadienne.

21 jours après la première et la deuxième dose de vaccin, les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion pour les anticorps anti-HA étaient les suivants :

Anticorps anti-HA contre H5N1 A/Indonesia/5/2005	21 jours après la première dose N = 140	21 jours après la deuxième dose (= jour 42) N = 140	Jour 182 N = 138
Taux de séroprotection* ¹⁾	45,7%	96,4%	49,3%
Taux de séroconversion ²⁾	45,7%	96,4%	48,6%
Facteur de séroconversion ³⁾	4,7	95,3	5,2

* Anti-HA \geq 1:40

- 1) Taux de séroprotection (SPR) : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40 ;
- 2) Taux de séroconversion (SCR) : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination \geq 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 après la vaccination;
- 3) Facteur de séroconversion (SCF) : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) avant et après la vaccination

On a observé une augmentation d'un facteur 4 des titres sériques d'anticorps neutralisants chez 79,2% des sujets au jour 21, chez 95,8% des sujets au jour 42 et chez 87,5% des sujets au jour 180.

Les taux de séroprotection et de séroconversion, et le facteur de séroconversion du deuxième groupe avec une pleine dose d'AS03 et le vaccin de production canadienne étaient très proches.

Réponse immunitaire croisée induite par le vaccin A/Indonesia/05/2005 (H5N1) :

Dans l'étude sur la détermination des doses d'adjuvant AS03 avec H5N1 A/Indonesia/5/2005, la réponse immunitaire croisée contre la souche A/Vietnam/1194/2004 a été étudiée. Les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion pour les anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) étaient les suivants :

Anticorps anti-HA contre H5N1 A/Vietnam/1194/2004	21 jours après la première dose N = 140	21 jours après la deuxième dose (= jour 42) N = 140	Jour 182
Taux de séroprotection* ¹⁾	15%	59,3%	13,0%
Taux de séroconversion ²⁾	12,1%	56,4%	10,9%
Facteur de séroconversion ³⁾	1,7	6,1	1,6

* Anti-HA \geq 1:40

- 1) Taux de séroprotection (SPR) : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40 ;
- 2) Taux de séroconversion (SCR) : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination \geq 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 après la vaccination;
- 3) Facteur de séroconversion (SCF) : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) avant et après la vaccination

Pour ce qui est de la réaction croisée, les taux de séroprotection et de séroconversion, et le facteur de séroconversion du deuxième groupe avec une

pleine dose d'AS03 et le vaccin H5N1 A/Indonesia/5/2005 de production canadienne étaient très proches.

- Adultes >60 ans

Chez les adultes âgés de plus de 60 ans, et en particulier ceux âgés de plus de 80 ans, seules des données limitées sont disponibles. Les données sont encore insuffisantes pour déterminer un dosage pour le vaccin contre la grippe aviaire A/H5N1 à la fois efficace et sûr chez les sujets de plus de 60 ans. Dans le cadre d'une étude sur un nombre limité de sujets, l'administration d'une dose adulte normale et d'une double dose adulte de vaccin contre la grippe aviaire A/H5N1 a été étudiée. Il se peut que la réponse immunitaire suscitée par une dose normale de vaccin A/H5N1, notamment chez les personnes de plus de 80 ans, soit insuffisante. Cela concerne avant tout la protection insuffisante, par rapport aux jeunes adultes, contre des dérivés de souches de grippe aviaire A/H5N1 (protection croisée réduite) et l'efficacité à long terme (au-delà de 180 jours) contre la grippe aviaire A/H5N1 qui n'a pas été démontrée chez les personnes âgées.

- Enfants :

Pour les enfants âgés de 3 à 9 ans, les données sur le vaccin contre la grippe aviaire A/H5N1 adjuvanté avec AS03 ne sont pas suffisantes pour déterminer un dosage efficace et sûr. L'administration de demi-doses adultes et de pleines doses adultes de vaccin contre la grippe aviaire A/H5N1 avec adjuvant AS03 a été étudiée sur un nombre réduite de personnes. Il n'existe pas de données ni pour les enfants âgés de moins de 3 ans, ni pour les enfants et adolescents entre 10 et 17 ans.

Pharmacocinétique

Sans objet.

Données précliniques

La toxicité et la tolérance locale des doses simples ou multiples du vaccin pré-pandémique de test avec adjuvant AS03 (vaccin contre l'influenza H5N1) ont été testées chez le lapin. Hormis les signes attendus, locaux réversibles d'une inflammation, aucune de ces études n'a indiqué qu'il fallait s'attendre à une toxicité

locale ou systémique.

Des études de génotoxicité ont été réalisées avec l'adjuvant AS03. L'AS03 n'était pas mutagène dans les tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*.

Une étude comparée des segments II/III a été conduite sur des rats afin de déterminer la toxicité sur le développement avec le virus monovalent complet inactivé H5N1/A1 (27 µg / 500 µL, avec phosphate d'aluminium et hydroxyde d'aluminium), le vaccin split H5N1/AS03 hémagglutinine (30 µg / 500 µL), l'adjuvant AS03 seul ou un véhicule de contrôle. 44 femelles porteuses ont été utilisées dans chaque groupe. Les animaux ont été traités aux 6^{ème}, 8^{ème}, 11^{ème} et 15^{ème} jours de la gestation. 22 animaux par groupe ont été nécropsiés au 22^{ème} jour de la gestation. Les autres animaux ont été nécropsiés après 25 jours de lactation.

L'étude n'a rapporté aucune donnée critique concernant le développement embryonnaire et fœtal. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé. Toutes les femelles porteuses vaccinées contre H5N1, ainsi que tous les fœtus et tous les petits, présentaient une induction d'anticorps spécifiques à H5N1.

La capacité du vaccin à induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du vaccin a été évaluée dans le cadre d'une étude sur l'animal sur un modèle établi de furets.

Un vaccin H5N1/A/Vietnam/1194/04 ou A/Indonesia/5/05 a été administré aux furets au jour 0 et jour 21. Puis, au jour 49, ils ont été exposés par voie intratrachéale à une dose létale de H5N1/A/Vietnam/1194/04 ou H5N1/A/Indonesia/5/05 hétérologue. Parmi les animaux ayant reçu le vaccin adjuvanté, 87% à 96% ont été protégés contre la dose létale pendant la période étudiée de 5 jours après l'exposition au virus.

Remarques particulières

- Incompatibilités :

Comme il n'existe pas d'études de compatibilité, le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins.

- Stockage et durée de conservation :

Le vaccin doit être conservé dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière, au réfrigérateur à une température de 2°C – 8°C. Ne pas congeler!

Après reconstitution, le vaccin doit être conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C) et utilisé en l'espace d'un jour ouvrable.

Des essais ont montré que le vaccin reste stable pendant 24 heures après reconstitution lorsqu'il est exposé à une température de 25°C. Cette information ne constitue cependant pas une recommandation de stockage.

- Remarques concernant la manipulation:

Pandemrix se compose de deux flacons :

Un flacon-ampoule de 2,5 ml contenant l'antigène (suspension) et un second flacon-ampoule de 2,5 ml contenant l'adjuvant (émulsion). La suspension (antigène) est un liquide incolore, légèrement opalescent. L'émulsion (adjuvant) est un liquide blanchâtre homogène.

Remarques concernant la reconstitution et l'administration du vaccin :

1. L'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenées à température ambiante, être bien agitées avant d'être mélangées et être soigneusement contrôlées visuellement à la recherche de particules solides et/ou de tout aspect anormal des liquides. Si l'un ou l'autre cas est observé, jeter le vaccin.
2. Pour le mélange du vaccin, on aspirera le contenu du flacon-ampoule contenant l'émulsion (adjuvant) dans une seringue et on l'injectera dans le flacon-ampoule contenant la suspension (antigène).
3. Après ajout de l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas de modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume de Pandemrix (5 ml) reconstitué correspond à 10 doses unitaires.
5. On agitera une nouvelle fois le flacon-ampoule de vaccin avant toute nouvelle administration (prélèvement).
6. Chaque dose unitaire de 0,5 ml est aspirée dans une seringue. Le liquide du vaccin doit avoir pris la température ambiante avant l'administration.
7. L'aiguille utilisée pour aspirer le liquide doit être échangée contre une aiguille adaptée à une injection intramusculaire.

Les restes non utilisés de produit et les déchets seront éliminés conformément aux directives locales en vigueur.

Numéro d'autorisation

60'718 (Swissmedic)

Présentation

Emballages de 1x50 flacons-ampoules de 2,5 ml d'antigène et 2x25 flacons-ampoules de 2,5 ml d'adjuvant.

Catégorie de vente B.

Titulaire de l'autorisation

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee

Fabricant

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., B-1330 Rixensart

Mise à jour de l'information

Octobre 2009